

P00 / 01852

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EPO - Munich  
52

25. Mai 2000

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



## Bescheinigung

REC'D 16 JUN 2000

WIPO PCT

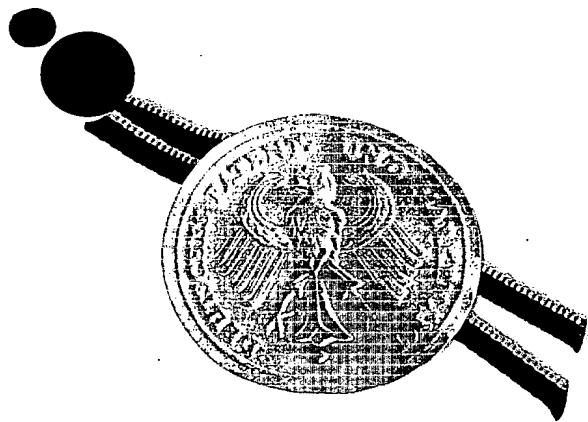
Die Firma Ugichem in Hallbergmoos/Deutschland hat eine Patentanmeldung  
unter der Bezeichnung

"Neue PNA-Monomere, daraus resultierende PNA-Oligomere und  
deren Verwendung"

am 3. März 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol C 07 K 5/06 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.



München, den 10. Mai 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Weihmayr".

Weihmayr

Aktenzeichen: 199 09 373.3

## Neue PNA-Monomere, daraus resultierende PNA-Oligomere und deren Verwendung

Damit die Speicherung, Weitergabe und Expression der genetischen Information gewährleistet werden kann, ist die Basenpaarung von Nukleinsäuren die wichtigste molekulare Erkennung in der Natur. Als erkannt wurde, daß Peptidnukleinsäuren (PNAs) mit höherer Affinität an komplementäre Nukleinsäuren (DNA oder RNA) als ihre natürlichen Vorbilder binden können (M. Egholm, O. Buchardt, L. Christensen, C. Behrens, S.M. Freier, D.A. Driver, R.H. Berg, S.K. Kim, B. Norden, P.E. Nielsen, *Nature*, 1993, 365, 566-568), war die Möglichkeit gegeben, wirtschaftlich hochinteressante Diagnostika bzw. Therapeutika auf der Grundlage von PNAs zu entwickeln (O. Buchardt, M. Egholm, R.H. Berg, P.E. Nielsen, *Trends Biotechnol.*, 1993, 11, 384-386. P.E. Nielsen, M. Egholm, R.H. Berg, O. Buchardt, *Anti-Cancer Drug Des.*, 1993, 8, 53-63. B. Hyrup, P.E. Nielsen, *Bioorg. Med. Chem.*, 1996, 4, 5-23. C. Meier, J.W. Engels, *Angew. Chem.*, 1992, 104, 1039-1041, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1992, 31, 1008-1010).

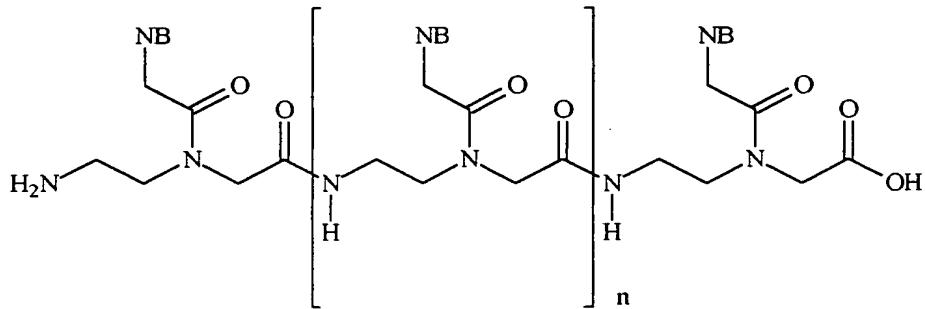
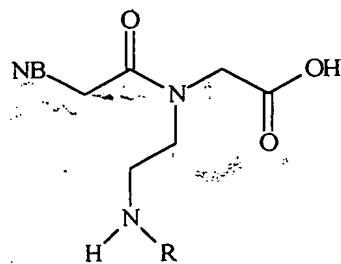


Bild 1: PNA-Oligomer mit N-(2-Aminoethyl)glycin-Backbone. Der Substituent NB stellt eine Nukleobase dar.

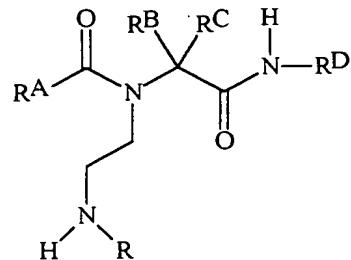
PNAs können als Oligomere von N-acylierten-N-alkylierten Aminosäure-Bausteinen (PNA-Monomere) aufgefaßt werden.



Bislang sind für die PNA-Monomere unterschiedliche und mehrstufige Synthesen beschrieben worden (E. Uhlmann, A. Peyman, G. Breipohl, D.W. Will, *Angew.Chem.*, 1998, 110, 2954-2983).

Als einen Schlüsselschritt in diesen Synthesen muß eine Aminosäure oder deren Ester eingesetzt werden. Dieser Schlüsselschritt stellt gleichzeitig aufgrund der Verfügbarkeit bzw. dem Aufwand für die Synthese einer nichtproteinogenen- oder nichtnatürlichen Aminosäure einen limitierenden Faktor dar.

Diese Einschränkungen können mit Hilfe der Ugi-Reaktion beseitigt werden. N-Acylierte-N-alkylierte Aminosäureamide sind Produkte einer einstufigen Ugi-4-Komponenten-Reaktion (U-4CR).



Ein weiterer Reaktionsschritt führt zu N-acylierten-N-alkylierten Aminosäuren und N-alkylierten Aminosäuren bzw. deren Ester. Diese Produkte sind entweder selbst N-acylierte-N-alkylierte Aminosäure-Bausteine oder können leicht zu PNA-Monomeren und PNA-Oligomeren weiterverarbeitet werden.

Die in der U-4CR eingesetzte Oxokomponente (Aldehyd oder Keton) stellt im U-4CR-Produkt die Seitenkette des N-acylierten und N-alkylierten  $\alpha$ -Aminosäureamids dar. Damit können vor allem

solche PNA-Monomere schnell und einfach hergestellt werden, deren Seitenketten nicht denen von natürlichen Aminosäuren entsprechen. Die Verwendung einer bestimmten Isocyanidkomponente ermöglicht die Weiterverarbeitung der  $\alpha$ -Aminosäureamide zu Aminosäuren bzw. deren Ester (Patentanmeldung PCT/EP 98/04622).

Mit Hilfe der U-4CR können PNA-Monomere bzw. deren Vorstufen mit deutlich geringerem Syntheseaufwand als bisher hergestellt werden.

Damit ist ein einfacher, schneller und kostengünstiger Zugang zu neuen PNA-Monomeren entdeckt worden, die auf proteinogenen, nichtproteinogenen und nichtnatürlichen Aminosäuren basieren.

Daraus können neue PNA-Oligomere mit bisher unbekannten chemischen und pharmakologischen Eigenschaften hergestellt werden, die von großem wirtschaftlich Interesse sind.

Die bislang bekannten PNA-Oligomeren haben folgende Nachteile:

1. Für eine effektive therapeutische Anwendung von PNA-Oligomeren ist deren schlechte Zellgängigkeit das Haupthindernis.
2. Der praktische Nutzen der bislang bekannten PNA-Oligomere ist wegen deren schlechter Löslichkeit eingeschränkt.

Durch die einfache Einführung von bestimmten Seitenketten in die PNA-Oligomere mit Hilfe der Ugi-Reaktion können diese Einschränkungen jetzt beseitigt werden.

Die neuen U-4CR-Produkte sind durch die folgenden Eigenschaften gekennzeichnet.

- Die Aminosäureamide können an der Amin-Funktion der Aminosäure formyliert, acyliert bzw. durch  $\alpha$ -substituierte Essigsäure-Komponenten acyliert sein. Die  $\alpha$ -Substituenten können zur DNA-, RNA- oder PNA-Basenpaarbildung z.B. entsprechend den Watson-Crick- bzw. Hoogsteen-Regeln fähig sein. Falls nötig können diese Substituenten durch eine

Schutzgruppe substituiert sein. Damit kann man eine Nebenreaktion in der U-4CR ausschließen bzw. den Einsatz der in dieser Erfindung beanspruchten Produkte zum Aufbau von PNA-Oligomeren ermöglichen.

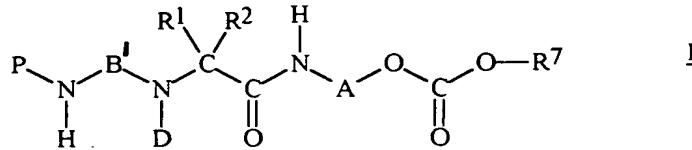
- Die N-Acyl-Gruppe (mit Ausnahme der zur Watson-Crick- bzw. Hoogsteen-Basenpaarung befähigten, geschützten oder ungeschützten  $\alpha$ -substituierten Essigsäure-Komponenten) oder die N-Formyl-Gruppe der Aminosäureamide können zur Generierung einer freien sekundären Aminfunktion abspaltbar sein, ohne daß gleichzeitig die Amidfunktion bei dieser Spaltung zerstört wird. Die so entstandene Aminfunktion kann jetzt zur Bildung einer tertiären Amidbindung mit einer zur DNA-, RNA- oder PNA- Basenpaarbildung, z.B. entsprechend den Watson-Crick- bzw. Hoogsteen-Regeln befähigten  $\alpha$ -substituierten Essigsäure-Komponente zur Verfügung stehen.
- Die Aminosäureamide sind zudem durch einen Ethylen-Spacer N-alkyliert. Der Ethylen-Spacer am C-Terminus ist wiederum durch eine Amin-Funktion substituiert, die darüber hinaus mit einer aus der Schutzgruppentechnik für Amine bekannten Schutzgruppe (Th. W. Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, 1981) mono-substituiert ist.
- Die Seitenketten der N-formylierten-N-alkylierten Aminosäureamide bzw. N-acylierten-N-alkylierten Aminosäureamide sind in ihrer Vielfalt nur durch die elektronischen Restriktionen in der U-4CR eingeschränkt (I. Ugi, S. Lohberger, R. Karl in: *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity for Synthetic Efficiency*, Vol 2, Ed.: B. M. Trost).
- Die in der Aminosäure C-terminale Amidfunktion erfüllt die Funktion einer Carboxyl-Schutzgruppe. Durch Einsatz einer bestimmten Isocyanidkomponente in der Ugi-Reaktion kann diese abspaltbare Amidfunktion generiert werden (Patentanmeldung PCT/EP 98/04622). Diese kann unter milden basischen Reaktionsbedingungen in einen Carbonsäureester oder eine Carbonsäure bzw. deren konjuguierten Base überführt werden, ohne weitere Schutzgruppen oder Substituenten vollständig

abzuspalten. Als Ausnahme gilt, daß die N-Formyl-Gruppe der N-formylierten-N-alkylierten Aminosäureamide unter diesen Reaktionsbedingungen gleichzeitig mit abgespalten werden kann. Auch die N-Acyl-Gruppe der N-acylierten-N-alkylierten Aminosäureamide kann unter diesen Reaktionsbedingungen abgespalten werden, sofern sie keinen zur Watson-Crick- bzw. Hoogsteen-Basenpaarung befähigten, geschützten oder ungeschützten  $\alpha$ -substituierte Essigsäure-Komponenten besitzt. Auf diesem Weg stellt die U-4CR die Möglichkeit bereit auch solche PNA-Monomere zu generieren, deren N-Acyl-Substituenten erst zu einem späteren Zeitpunkt eingeführt werden sollen. Darüber hinaus kann diese Amidschutzgruppe die Möglichkeit einer Anbindung der U-4CR-Produkte an eine sogenannte "Feste Phase" (E. Atherton, R.C. Sheppard in Solid Phase Synthesis a Practical Approach; IRL Press: Oxford, 1989) eröffnen.

- Die Überführung der C-terminalen Amidfunktion zu Carbonsäuren bzw. Carbonsäureestern eröffnet die Möglichkeit sowohl bereits bekannte, als auch völlig neue, zum Aufbau von PNA-Oligomeren geeignete PNA-Monomere herzustellen.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung neue N-formylierte-N-alkylierte- und N-acylierte-N-alkylierte Aminosäureamide über die U-4CR bereitzustellen. Diese können in N-formylierte-N-alkylierte-, N-alkylierte- und N-acylierte-N-alkylierte Aminosäuren bzw. deren Ester überführt werden, welche PNA-Monomere bzw. deren Vorstufen sind. Diese weisen neue wirtschaftlich und pharmakologisch interessante Eigenschaften auf. Es ist eine weitere Aufgabe dieser Erfindung, die neuen PNA-Monomere in neue PNA-Oligomere zu überführen, die zur Basenpaarung mit RNA- oder DNA-Strängen fähig sind.

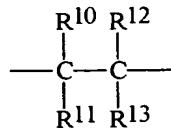
Diese Aufgaben werden durch die Verbindungen der allgemeinen Formel I gelöst,



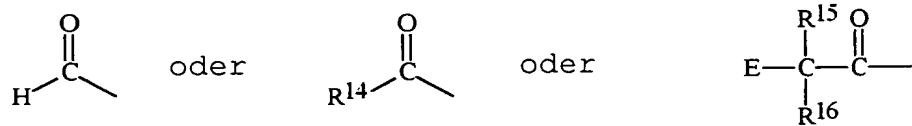
worin A eine Gruppe der Formel,



B eine Gruppe der Formel,



D ein H-Atom oder eine Gruppe der Formel,



ist.

Der Rest R<sup>7</sup> umfaßt maximal 20 C-Atome und kann ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen (Heteroatome sind N, O, S, Si, P, B, Hal) substituierter oder unsubstituierter Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkaryl-, Aryl-, alicyclischer Rest, heteroalicyclischer oder Heteroarylrest mit bis zu 4 Heteroatomen [Heteroatome sind O, N, S], vorzugsweise ein Allyl-, Benzyl-, Ethyl-, Methyl-, 2,2,2-Trichlor-tert.butyl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, α-Chloro-(trifluormethyl)benzyl-, 2-(p-Toluolsulfonyl)ethyl-, Diphenylmethyl-, 2-(Trimethylsilyl)ethyl-, Methoxymethyl-, (2-Trimethylsilyl)ethoxymethyl-, Benzyloxymethyl- oder ein (2-Methoxy)ethyloxymethyl-Rest sein.

Der Rest R<sup>7</sup> kann an eine feste Phase gebunden sein. Als Festphasenharze eignen sich alle konventionellen Harze, die in der organischen Festphasensynthese angewendet werden, bevorzugt werden Polystyrol-divinylbenzol-, Polyethylenglycol- oder Polyethylen-glycol-polystyrol-Harze.

Die Reste R<sup>3</sup> bis R<sup>6</sup>, bzw. R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> sowie R<sup>10</sup> bis R<sup>13</sup> und R<sup>15</sup> bis R<sup>16</sup> umfassen jeweils maximal 20 C-Atome und können unabhängig voneinander H-Atome, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen (Heteroatome sind N, O, S, Si, P, B, Hal) substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkaryl-, Aryl-, alicyclische Reste, heteroalicyclische oder Heteroarylreste mit bis zu 4 Heteroatomen [Heteroatome sind O, N, S] sein, und optional können jeweils zwei der Reste R<sup>3</sup> bis R<sup>6</sup> und gegebenenfalls R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> sowie R<sup>10</sup> bis R<sup>13</sup> und R<sup>15</sup> bis R<sup>16</sup>, die durch bis zu zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sein, wobei das Ringsystem einen substituierten oder unsubstituierten alicyclischen Monocyclus (5-8 Ringatome), einen heteroalicyclischen Monocyclus (5-8 Ringatome mit bis zu 2 Heteroatomen [O, N, S]), einen alicyclischen Bicyclus (7-14 Ringatome), oder einen heteroalicyclischen Bicyclus (7-14 Ringatome mit bis zu 4 Heteroatomen [O, N, S]) umfassen kann. Stärker bevorzugt sind die Reste R<sup>10</sup> bis R<sup>13</sup> sowie R<sup>15</sup> bis R<sup>16</sup> unabhängig voneinander H-Atome, mit einem oder mehreren Bor-Atomen oder Carbaboranen substituierte oder unsubstituierte C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> Alkyl- oder Arylreste, und optional sind jeweils zwei der Reste R<sup>10</sup> bis R<sup>13</sup> sowie R<sup>15</sup> bis R<sup>16</sup>, die durch bis zu zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems, wobei dieses Ringsystem einen Phenyl-, Cyclohexyl- oder Cyclopentyl-Ring umfaßt.

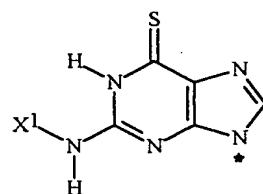
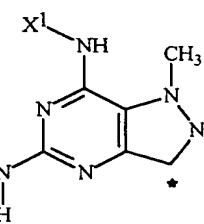
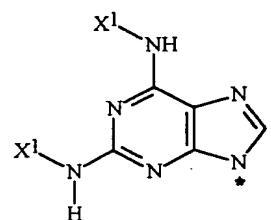
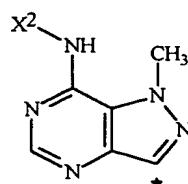
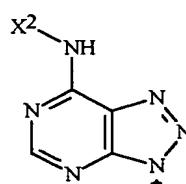
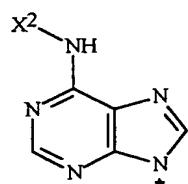
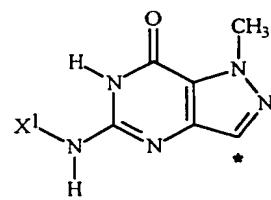
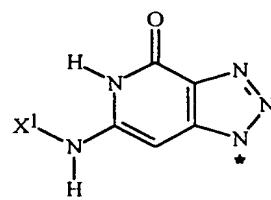
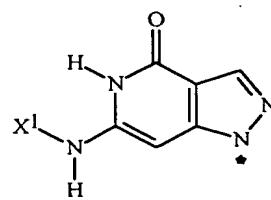
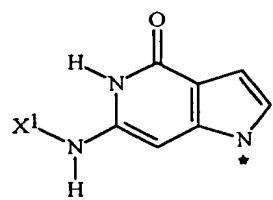
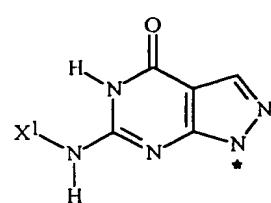
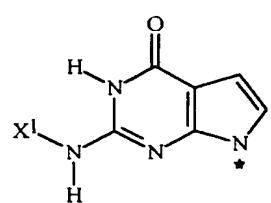
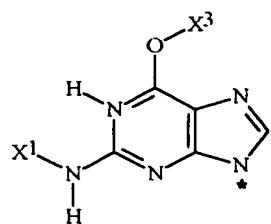
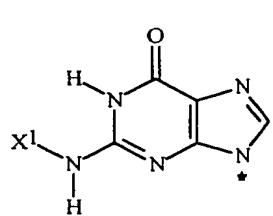
Am stärksten bevorzugt ist A eine Gruppe der Formel -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-C(R<sup>5</sup>,R<sup>6</sup>)-, wobei die Reste R<sup>3</sup> bis R<sup>6</sup> unabhängig voneinander H-Atome oder Methylreste sind.

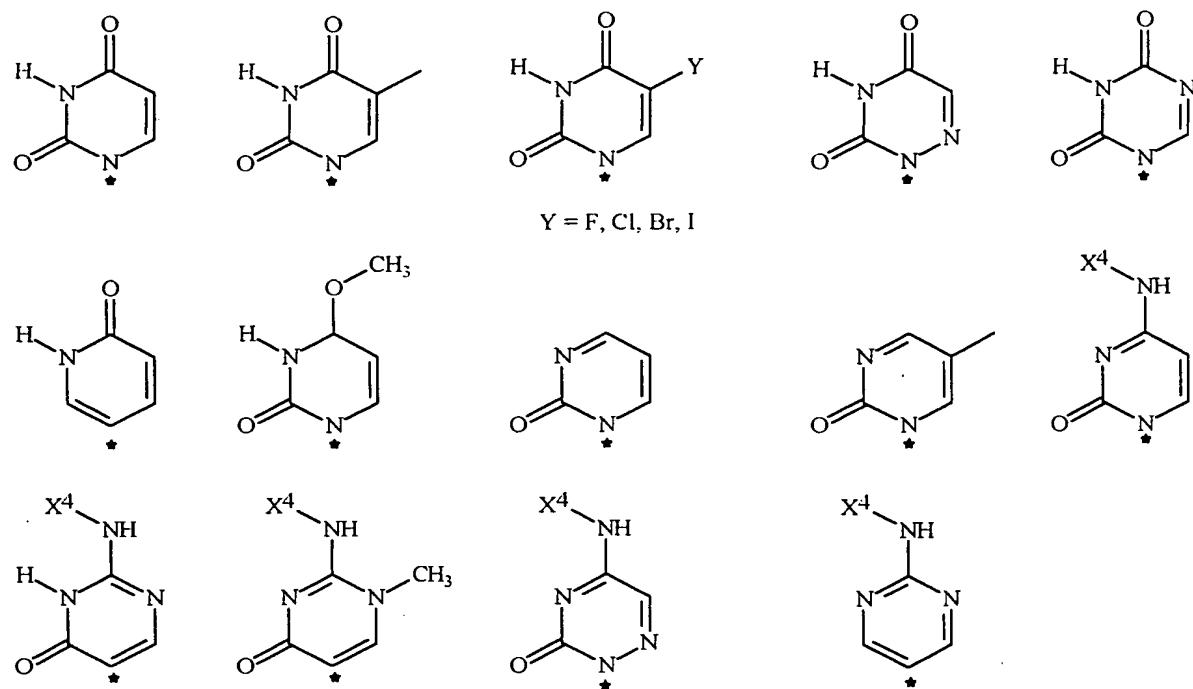
Die Wahl der Reste  $R^3$  bis  $R^6$ , bzw.  $R^8$  und  $R^9$  ist nicht wesentlich für die Eignung der Verbindung I zur Bereitstellung der N-acylierten-N-alkylierten Aminosäureamide bzw. N-formylierten-N-alkylierten Aminosäureamide und der anschließenden Spaltung in die entsprechenden N-acylierten-N-alkylierten Aminosäuren, N-formylierten-N-alkylierten Aminosäuren bzw. deren Ester. Sie können aber z.B. dazu dienen, das Löslichkeitsverhalten der N-acylierten-N-alkylierten Aminosäureamide sowie N-formylierten-N-alkylierten Aminosäureamide bzw. der bei der Spaltung entstehenden cyclischen Urethane zu steuern.

Der Rest  $R^{14}$  kann Gruppe der Formel  $CH_nX_{3-n}$  ( $n = 0$  bis  $3$ ,  $X =$  Hal), Phenyl oder para-Methoxyphenyl sein.

Durch den Rest  $R^{14}$  erhält die N-Acyl-Gruppe in den N-acylierten-N-alkylierten Aminosäureamiden eine basenlabile Eigenschaft, die dazu ausgenutzt werden kann, unter den basischen Bedingungen, unter denen die C-terminale Amidschutzgruppe entfernt wird gleichzeitig auch die N-Acyl-Gruppe zu entfernen, so daß N-alkylierte Aminosäuren bzw. deren Ester entstehen.

E kann eine natürliche oder nichtnatürliche gegebenenfalls mit Schutzgruppen substituierte, zur Watson-Crick- oder Hoogsteen-Basenpaarung fähige Nukleobase sein, bevorzugt ist E eine Gruppe der folgenden Formeln:





\* Substitutionsposition

worin  $X^1$  bis  $X^4$  unabhängig voneinander H-Atome oder die aus der Schutzgruppentechnik für Nukleinbasen bekannten, folgenden Substituenten sein können:

$X^1, X^2, X^4$ : Acetyl (Ac), Isobutyryl (iBu-CO), Benzylloxycarbonyl (Cbz), (4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl (Mmt), Benzhydryloxycarbonyl (Bhoc), Anisoyl (An), 4-tert.-Butylbenzoyl (tBuBz).

$X^3$ : Benzyl (Bn), Diphenylcarbamoyl (Dpc).

Am stärksten bevorzugt wird E ausgewählt aus:

$N^2$ -Ac-Guanyl-,  $N^2$ -iBu-CO-Guanyl-,  $N^2$ -Cbz-Guanyl-,  $N^2$ -Mmt-Guanyl-,  $N^2$ -Bhoc-Guanyl-,  $N^6$ -Cbz-Adenyl-,  $N^6$ -Mmt-Adenyl-,  $N^6$ -An-Adenyl-,  $N^6$ -Bhoc-Adenyl-,  $O^6$ -Benzylguanyl- ( $X^1=H$ ),  $N^2$ -Ac- $O^6$ -Dpc-Guanyl-,  $N^2$ -iBu- $O^6$ -Dpc-Guanyl-,  $N^2$ -Cbz- $O^6$ -Dpc-Guanyl-,  $N^2$ -Mmt- $O^6$ -Dpc-Guanyl-,  $N^2$ -Bhoc- $O^6$ -Dpc-Guanyl-,  $N^4$ -Cbz-Cytosyl-,  $N^4$ -Mmt-Cytosyl-,  $N^4$ -tBuBz-Cytosyl-,  $N^4$ -Bhoc-Cytosyl-,  $N^2$ -Cbz-Pseudoisocytosyl-,  $N^2$ -Mmt-Pseudoisocytosyl-,  $N^2$ -tBuBz-Pseudoisocytosyl-,  $N^2$ -Bhoc-Pseudoisocytosyl-Substituent.

P bezeichnet eine Aminschutzgruppe. Aminschutzgruppen sind dem Fachmann bekannt (Th. W. Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, 1981).

Vorzugsweise ist P eine Oxocarbamat- oder Thiocarbamat-Schutzgruppe, am stärksten bevorzugt ist P eine 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), tert.Butyloxycarbonyl (Boc), Cbz-, Mmt- oder Bhoc-Schutzgruppe.

Die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> umfassen jeweils maximal 40 C-Atome und können unabhängig voneinander H-Atome, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen (Heteroatome sind N, O, S, Si, P, B, Hal) substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkaryl-, Aryl-, alicyclische Reste, heteroalicyclische oder Heteroarylreste mit bis zu 4 Heteroatomen [Heteroatome sind O, N, S] sein, und optional Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sein, wobei das Ringsystem 1-6 Arylringe, Cycloalkylringe, Cycloalkylringe mit Heteroatomen oder Arylringe mit Heteroatomen [O, N, S] umfassen kann.

Vorzugsweise umfassen die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils maximal 20 C-Atome und sind unabhängig voneinander H-Atome, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Boroatomen oder Carbaboranen oder tert.Amino-, Carbonsäureester-, Carbonsäure-, Sulfonsäure-, Sulfonsäureester-, Sulfonamido-, Urethan-, Harnstoff-Funktionen substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkaryl-, Aryl-, alicyclische Reste, heteroalicyclische oder Heteroarylreste mit bis zu 4 Heteroatomen (Heteroatome sind O, N, S) und optional Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems, wobei das Ringsystem 1-3 Arylringe oder Cycloalkylringe umfaßt.

Allgemein können die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> mit allen funktionellen Gruppen substituiert sein, die nicht oder nur sehr langsam mit den funktionellen Gruppen der Isocyanid-MCR-Komponenten reagieren. So können z.B. Aldehydketone in der U-4CR eingesetzt werden, wobei bei äquimolaren Einsatz aller Komponenten nur die Aldehydfunktion aufgrund ihrer höheren Reaktivität in der U-4CR reagiert.

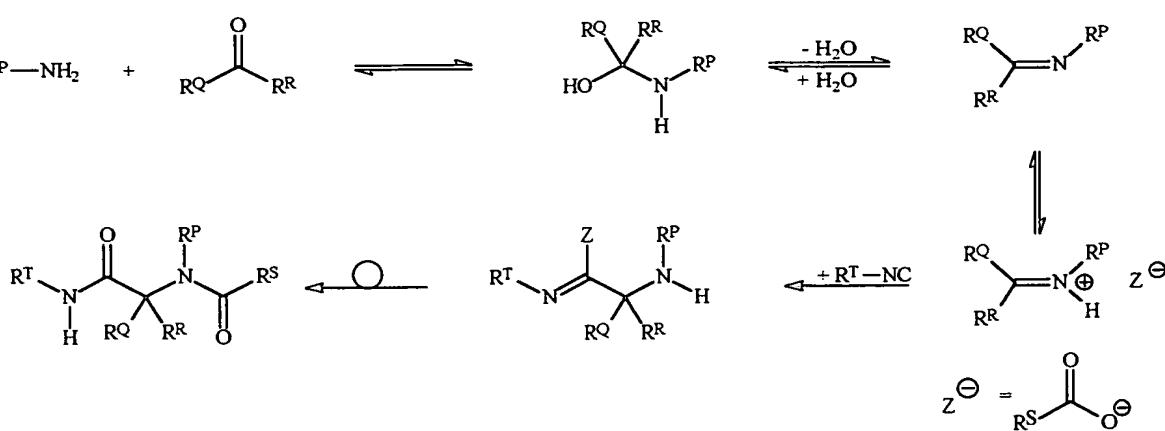
### Ugi-Vier-Komponenten-Reaktion (U-4CR)

In der U-4CR werden durch den Einsatz einer Säurekomponente, einer Oxokomponente (Aldehyd bzw. Keton), einer primären Aminkomponente und einer Isocyanidkomponente z.B. N-formylierte-N-alkylierte Aminosäureamide bzw. N-acylierte-N-alkylierte Aminosäureamide hergestellt.

Die U-4CR gehört zur Klasse der Multikomponentenreaktionen (MCR).

Unter einer Multikomponentenreaktion versteht man eine Reaktion, bei der das Produkt aus mindestens drei verschiedenen Edukten gebildet wird und wesentliche Teile dieser Edukte enthält.

Die thermodynamische Triebkraft der Isocyanid-MCRs resultiert daraus, daß das zweibindige C-Atom der Isocyanidfunktion im Reaktionsverlauf unter Freisetzung von Energie und irreversibel in ein vierbindigen C-Atom einer sekundären Amidfunktion überführt wird. Diese Triebkraft führt dazu, daß durch intramolekulare Umlagerung, unabhängig vom sterischen Anspruch der jeweiligen Substituenten die entsprechenden MCR-Produkte nach folgendem Schema erhalten werden.



Daraus ergibt sich eine enorme Bandbreite bezüglich der einsetzbaren Säure-, Carbonyl-, Isocyanid-, und gegebenenfalls der Aminkomponenten in den Isocyanid-MCRs.

In der Literatur sind eine große Anzahl verschiedener U-4CR-Produkte hergestellt und beschrieben worden [I. Ugi, S. Lohberger, R. Karl in: *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity for Synthetic Efficiency, Band II*, B. M. Trost, C.H. Heathcock, Pergamon Press, Oxford, 1991; I. Ugi, *Angew. Chem.* 1962, 74, 9].

Die Komponenten werden vorzugsweise äquimolar eingesetzt. Es können aber auch einzelne Komponenten im Überschuß eingesetzt werden, da die entstehenden MCR-Produkte in der Regel nicht weiter mit den eingesetzten Komponenten reagieren.

Die MCR-Produkte können immer dann mit den eingesetzten Komponenten weiter reagieren, wenn bifunktionelle Komponenten eingesetzt werden. Bifunktionelle Komponenten sind dadurch gekennzeichnet, daß z.B. die Aldehydkomponente mit einer Ketofunktion oder die Säurekomponente mit einer primären Aminfunktion in einem Molekül vereinigt ist.

Aufgrund der größeren Reaktivität gegenüber der Ketofunktion kann die Aldehydfunktion selektiv zur Reaktion gebracht werden. Die Ketofunktion bleibt dabei erhalten und nimmt nicht an der Reaktion teil (Thomas Schömig, Dissertation Technische Universität München, 1997).

Aus den gleichen Gründen kann eine aliphatische Aminfunktion selektiv neben einer aromatischen Aminfunktion zur Reaktion gebracht werden.

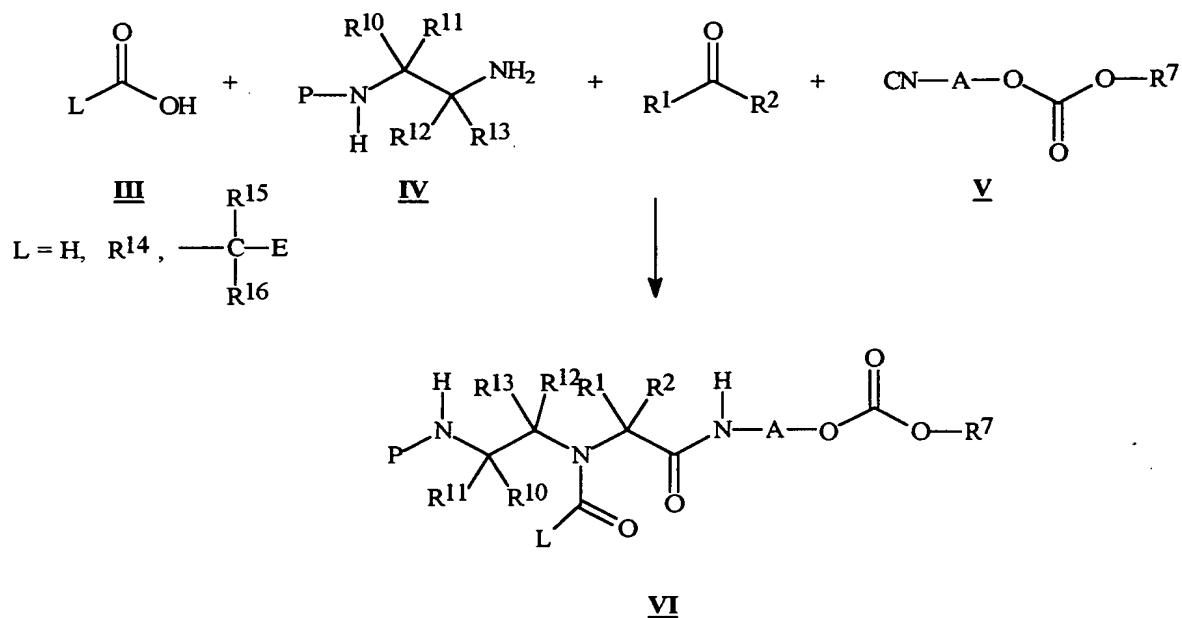
Eine weitere Möglichkeit der Reaktionssteuerung bei Verwendung von bifunktionellen Komponenten besteht darin, daß man eine Vorkondensation zum Imin (Entzug von Reaktionswasser z.B. durch azeotrope Destillation oder Molsieb) durchführt, bevor die Säure- und Isocyanidkomponente zugefügt werden.

Ist z.B. in der Säurekomponente eine Aminfunktion vorhanden (z.B. wie in Guanyl-essigsäure) wird durch Vorkondensation zum Imin gewährleistet, daß die Aminfunktion der Guanyl-essigsäure nur in einer untergeordneten Nebenreaktion an der MCR

teilnimmt, da die Säurefunktion hauptsächlich mit dem vorkondensierten Imin abreagiert.

**Herstellung von N-formylierten-N-alkylierten Aminosäureamiden oder N-acylierten-N-alkylierten Aminosäureamiden der allgemeinen Formel IV mittels U-4CR**

Entsprechend des Mechanismus aus Schema 1 ergibt sich zur Herstellung von Produkten der allgemeinen Formel IV folgendes Reaktionsschema:



**Herstellung der Nukleinbasen-Essigsäure-Komponenten der allgemeinen Formel III mit  $\text{L} = \text{E}-\text{C}(\text{R}^{15}\text{R}^{16})-$**

Die Nukleinbasen-Essigsäure-Komponenten  $\text{E}-\text{C}(\text{R}^{15}\text{R}^{16})-\text{COOH}$  (die Substituenten  $\text{X}^1$  bis  $\text{X}^4$  sind kein H-Atom; sonst sind die Reste wie vorstehend definiert) werden wie in der Literatur beschrieben durchgeführt (D.W. Will, G. Breipohl, D. Langner, J. Knolle, E. Uhlmann, *Tetrahedron*, 1995, 51, 12069-12082. S.A. Thomson, J.A. Josey, R. Cadilla, M.D. Gaul, C.F. Hassman, M.J. Luzzio, A.J. Pipe, K.L. Reed, D.J. Ricca, R.W. Wiethe, S.A. Noble, *Tetrahedron*, 1995, 51, 6179-6194. G. Breipohl, J.

Knolle, D. Langner, G. O'Malley, E. Uhlmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6, 665-670. K.L. Dueholm, M. Egholm, C. Behrens, L. Christensen, H.F. Hansen, T. Vulpius, K.H. Petersen, R.H. Berg, P.E. Nielsen, O. Buchardt, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 5767-5773. G. Breipohl, D.W. Will, A. Peyman, E. Uhlmann, *Tetrahedron*, 1997, 53, 14671-14686. Zou, M.J. Robins, *Can. J. Chem.*, 1987, 65, 1436-1437. K.L. Dueholm, M. Egholm, C. Behrens, L. Christensen, H.F. Hansen, T. Vulpius, K.H. Petersen, R.H. Berg, P.E. Nielsen, O. Buchardt, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 5767-5773. M. Egholm, L. Christensen, K.L. Dueholm, O. Buchardt, J. Coull, P.E. Nielsen, *Nucleic Acids Res.*, 1995, 23, 217-222.

Sollen die Nukleinbasen-Essigsäure-Komponenten ungeschützt (die Substituenten X<sup>1</sup> bis X<sup>4</sup> sind ein H-Atom) eingesetzt werden, werden die geschützten Nukleinbasen-Essigsäure-Komponenten E-C(R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>)-COOH entsprechend den in der Literatur beschriebenen Spaltungsbedingungen (Th. W. Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, 1981) für die einzelnen Schutzgruppen entfernt.

#### Herstellung der Aminkomponente der allgemeinen Formel IV

Alle Aminkomponenten der allg. Formel IV werden entsprechend der Methode von Krapcko hergestellt (A.P. Krapcko, C.S. Kuile, *Synthetic Communications*, 1990, 20(16), 2559-2564), wobei Boc-NH-C(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)-C(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)-NH<sub>2</sub> aus tert.-Butyloxycarbonylanhydrid (Boc<sub>2</sub>O) hergestellt wird. Alle anderen Aminkomponenten der allg. Formel IV werden aus den entsprechenden Chlorameisensäureester oder Azidoameisensäureester bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen hergestellt.

#### Herstellung der Isocyanidkomponente der allgemeinen Formel V

Die Isocyanidkomponenten der allg. Formel V können nach einem der in Patentanmeldung PCT/EP 98/04622 offenbarten Verfahren hergestellt werden.

Die Verfahren eignen sich sowohl für harzgebundene Isocyanidkomponenten als auch für nicht harzgebundene Isocyanidkomponenten.

#### **Herstellung der U-4CR-Produkte der allgemeinen Formel I**

##### **a) Herstellung von N-formylierten-N-alkylierten Aminosäureamiden der allgemeinen Formel VI**

Der Substituent L ist ein H-Atom oder R<sup>14</sup>; sonst sind die Reste wie vorstehend definiert.

Die Säurekomponente wird mit einer Oxokomponente R<sup>1</sup>-CO-R<sup>2</sup>, einer Aminkomponente H<sub>2</sub>N-C(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)-C(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)-NH-P und einer Isocyanidkomponente CN-A-O-CO-O-R<sup>7</sup> in einer U-4CR umgesetzt.

Die Durchführung kann beispielsweise wie in der Literatur beschrieben erfolgen (I. Ugi et al., Chem. Ber., 1961, 94, 2802.). Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt und das Reaktionsprodukt, wenn nötig, gereinigt.

##### **b) Herstellung von N-acylierten-N-alkylierten Aminosäureamiden der allgemeinen Formel VI**

Der Substituent L ist gleich dem Substituenten -C(R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>)-E, wobei der Substituent E wie vorstehend definiert ist und die Substituenten X<sup>1</sup> bis X<sup>4</sup> keine H-Atome sind; sonst sind die Reste wie vorstehend definiert.

Eine Carbonsäure E-C(R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>)-COOH wird mit einer Oxokomponente R<sup>1</sup>-CO-R<sup>2</sup>, einer Aminkomponente H<sub>2</sub>N-C(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)-C(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)-NH-P und einer Isocyanidkomponente CN-A-O-CO-O-R<sup>7</sup> in einer U-4CR umgesetzt. Die Durchführung kann beispielsweise wie in der Literatur beschrieben erfolgen (I. Ugi et al., Chem. Ber., 1961, 94, 2802.). Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt und das Reaktionsprodukt, wenn nötig, gereinigt.

c) Herstellung von N-acylierten-N-alkylierten Aminosäureamiden  
der Formel VI

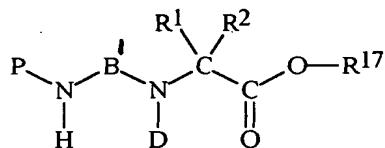
Der Substituent L ist gleich dem Substituenten  $-C(R^{15}R^{16})-E$ , wobei der Substituent E wie vorstehend definiert ist und die Substituenten X<sup>1</sup> bis X<sup>4</sup> H-Atome sind; sonst sind die Reste wie vorstehend definiert.

Eine Aminkomponente  $H_2N-C(R^{12}R^{13})-C(R^{10}R^{11})-NH-P$  und eine Oxokomponente  $R^1-CO-R^2$  werden bei Raumtemperatur in einem die Iminbildung begünstigenden Lösungsmittel (z.B. Methylenchlorid) über Molsieb 24 Stunden vorkondensiert. Anschließend wird das Molsieb durch Filtration über Cellite entfernt, danach das Lösungsmittel entfernt. Das vorkondensierte Imin wird in einem die U-4CR begünstigenden Lösungsmittel (z.B. Methanol oder 2,2,2-Trifluorethanol) gelöst und die Isocyanidkomponente  $CN-A-O-CO-O-R^7$  bei Raumtemperatur zugesetzt. Anschließend wird eine 1 molare Lösung aus der Carbonsäure  $E-C(R^{15}R^{16})-COOH$  und einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. DMSO, DMF, Acetonitril) schnell zugegeben. Gelingt es nicht die Carbonsäurekomponente vollständig in Lösung zu bringen, wird die Carbonsäure als Feststoff in der Reaktionslösung suspendiert. Diese Art der Reaktionsführung führt neben dem gewünschten Reaktionsprodukt zu weiteren U-4CR-Produkten. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt und das Reaktionsprodukt, wenn nötig, gereinigt.

### PNA-Monomere

Stellt die Schutzgruppe P eine basenstabile Schutzgruppe dar, können mit Hilfe der U-4CR und anschließender Abspaltung der sekundären Amidfunktion PNA-Monomere durch ein neues und einfacheres Verfahren hergestellt werden. Besonders gut geeignet ist dieses Verfahren zur Generierung von neuartigen PNA-Monomeren, deren Seitenketten denen nichtnatürlicher Aminosäuren entsprechen. Bei den bisher bekannten Methoden muß dazu die nichtnatürliche Aminosäure erst aufwendig hergestellt werden.

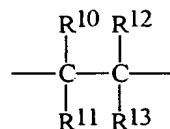
Durch die neuen PNA-Monomere der allgemeinen Formel II können in die aus ihnen resultierenden PNA-Oligomere bislang unbekannte chemische und pharmakologische Eigenschaften eingeführt werden, die von großem wirtschaftlichen Interesse sind.



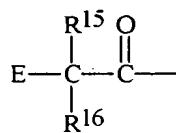
II

worin

B eine Gruppe der Formel,



D eine Gruppe der Formel,



ist.

Der Rest R<sup>17</sup> kann ein H-Atom oder R<sup>7</sup> sein, wobei R<sup>7</sup> wie vorstehend definiert ist.

E sowie die Reste R<sup>10</sup> bis R<sup>13</sup> und R<sup>15</sup> bis R<sup>16</sup> sind wie vorstehend definiert.

P kann ein H-Atom oder eine in Gegenwart der Nukleobasenschutzgruppen X<sup>1</sup> bis X<sup>4</sup> selektiv abspaltbare Aminschutzgruppe sein. Vorzugsweise ist P ein H-Atom oder eine Oxocarbamat- oder eine Thiocarbamat-Schutzgruppe, am stärksten bevorzugt ein H-Atom oder eine Fmoc-, Boc-, Cbz-, Mmt- oder eine Bhoc-Schutzgruppe.

#### vorzugsweise |

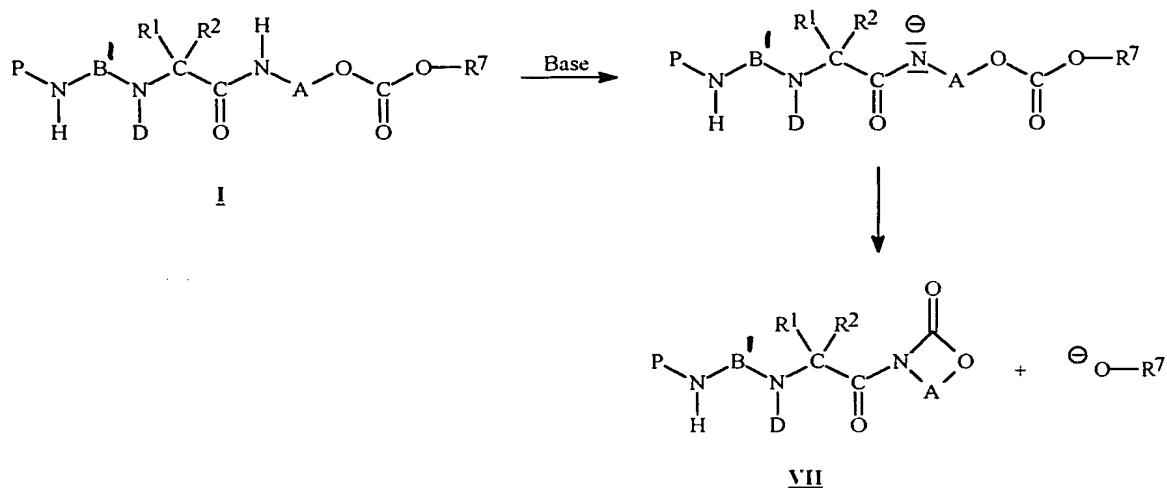
Die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> sind wie vorstehend definiert, mit der Maßgabe, daß R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht gleichzeitig H-Atome sind oder nicht Substituenten sind, die zusammen dem Substitutionsmuster einer natürlichen Aminosäure entsprechen.

a) Verfahren zur Abspaltung der C-terminalen Amidschutzgruppe und Überführung in Carbonsäuren, deren konjugierte Basen oder Carbonsäureester.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß durch Umsetzung einer Verbindung der allg. Formel I mit einer Base das sekundäre Amidproton am C-Terminus der N-formylierten-N-alkylierten- und N-acylierten-N-alkylierten Aminosäureamide abstrahiert wird.

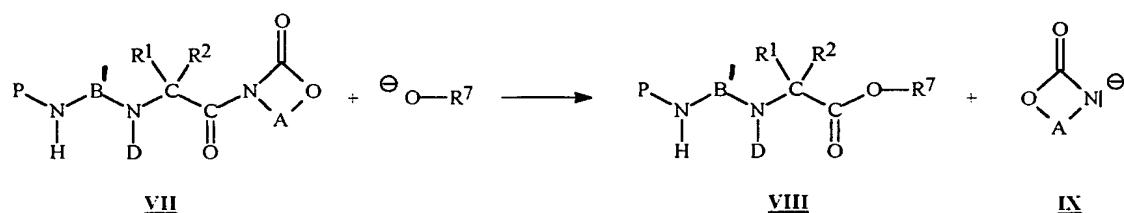
Dadurch wird das sekundäre Amidstickstoffatom in eine nukleophile Funktion überführt, die durch intramolekularen Ringschluß ein cyclisches N-Acyl-Urethan bildet. Als Basen eignen sich z.B. milde, nicht nukleophile Basen wie z.B. Kalium-tert.Butanolat, Alkalihydrid oder Stickstoffbasen wie Lithiumamid, Lithiumdiisopropylamin oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en beispielsweise in einem aprotischen Lösungsmittel wie z.B. THF oder Diethylether. Die Umsetzung kann bei Temperaturen von -80 °C bis +80 °C erfolgen. Durch den intramolekularen Ringschluß werden beispielhaft nach folgendem Schema zunächst primäre Spaltungsprodukte der allg. Formel VII erzeugt. In den Verbindungen der allg. Formel VII sind die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, sowie A, B, D und P wie vorstehend definiert, mit

der Einschränkung, daß P eine basenstabile Schutzgruppe sein muß.



Das Alkoholat Anion  $\text{O}-\text{R}^7$  ist aufgrund seiner geringen Basizität nicht in der Lage ein sekundäre Amidproton zu abstrahieren.

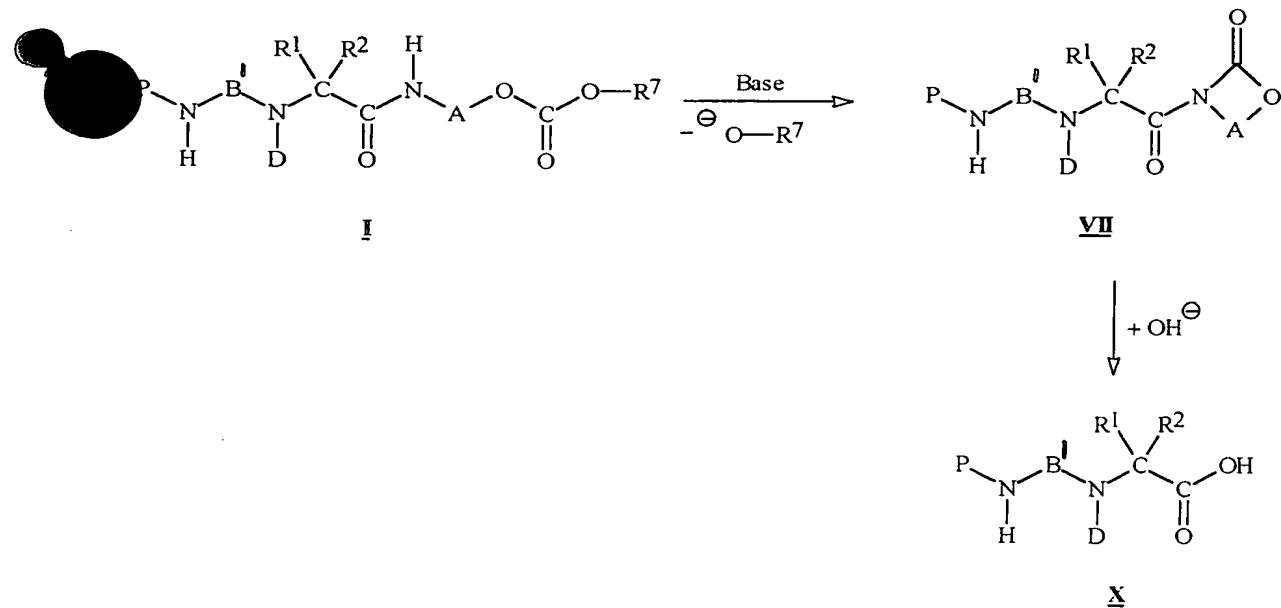
Der weitere Reaktionsverlauf ist von der Struktur von  $\text{R}^7$  abhängig. Ist  $\text{R}^7$  ein Rest, der die Nukleophilie der Alkoholat-Funktion herabsetzt (z.B. ein elektronenziehender Rest, wie z.B. Phenylrest), so ist VII isolierbar. Handelt es sich bei  $\text{R}^7$  um einen Rest, der die Nukleophilie der Sauerstofffunktion erhöht (z.B. ein elektronenschiebender Rest, wie z.B. Alkylrest), so ist VII nicht isolierbar. VII setzt sich in situ mit dem durch den intramolekularen Ringschluß gebildeten Alkoholat zum entsprechenden Ester der allg. Formel VIII beispielhaft nach folgendem Schema um.



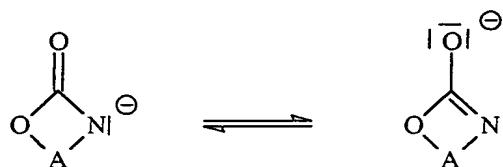
In den Verbindungen der allg. Formel VIII sind die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^7$ , sowie B, D und P wie vorstehend definiert, mit der

Einschränkung, daß P eine basenstabile Schutzgruppe sein muß. In der Verbindung der allgemeinen Formel IX ist A wie vorstehend definiert.

Auf diese Weise ist es möglich, die sek. Amidbindung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, direkt in den entsprechenden Ester der allg. Formel VIII zu überführen. Es können so z.B. durch die Wahl des entsprechenden Restes R<sup>7</sup> in den Isocyanoalkylkohlensäurederivaten in einer Eintopfsynthese, die aus der Literatur bekannten Carboxylschutzgruppen [E. Haslam, Tetrahedron 1980, 36, 2409] direkt eingeführt werden. Handelt es sich bei R<sup>7</sup> um einen Rest wie z.B. einen phenylischen Rest, der die Nukleophilie der Alkoholatfunktion herabsetzt, so sind die Verbindungen der allg. Formel VII isolierbar. Aufgrund seiner verringerten Nukleophilie, bedingt durch die aromatische Mesomerie, ist z.B. das Phenolat nicht in der Lage, VII nukleophil anzugreifen und so den Phenylester zu bilden. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, das entsprechende primäre Spaltungsprodukt VII zu isolieren. Dieses kann anschließend mit Hydroxyl-Anion zu der entsprechenden Carbonsäuren der allg. Formel X beispielhaft nach folgendem Schema umgesetzt werden.



In den Verbindungen der allg. Formel X sind die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, sowie B, D und P wie vorstehend definiert, mit der Einschränkung, daß P eine basenstabile Schutzgruppe sein muß. Das sek. Amidproton stellt dabei in den Verbindungen der allg. Formel I das acideste H-Atom dar. Insbesondere weisen alle an ein Carbamat-Stickstoff-Atom gebundenen H-Atome eine geringere Acidität auf, so daß nur das sekundäre Amidproton durch die Base abstrahiert wird. Darüber hinaus ist der intramolekulare Ringschluß gegenüber intermolekularen nukleophilen Reaktionen entropisch begünstigt und verläuft sehr viel schneller als intermolekulare Reaktionen. Die cyclische Urethanfunktion in der im Verlauf des intramolekularen Ringschlusses sich bildenden N-Acyl-Urethan-Funktion, ist eine in der Literatur beschriebene (D. A. Evans, Bartoli, Tetrahedron Lett. 1982, 23, 807-810), sehr gute Abgangsgruppe. Sie ist zur Herstellung einer Carbonsäurefunktion bzw. deren konjugierten Base oder einer Carbonsäureesterfunktion gut geeignet. Die N-Acyl-Urethan-Funktion stellt das bevorzugte Elektrophil in der nukleophilen Substitution durch das Alkoholatanion  $\text{O}-\text{R}^7$  dar. Die Verbindungen der allg. Formel IX weisen aufgrund der im folgenden Schema dargestellten Mesomerie eine deutlich verringerte Basizität auf.



### IX

Aufgrund dieser verringerten Basizität sind Verbindungen der allg. Formel IX nicht mehr in der Lage, sekundäre Amidprotonen zu abstrahieren.

Durch die verringerte Nukleophilie von IX erhält das Verfahren zur Abspaltung der C-terminalen Amidschutzgruppe außerdem einen irreversiblen Charakter.

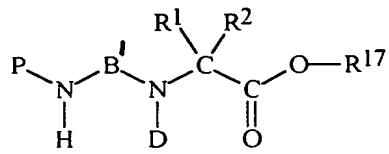
### Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII

Eine Verbindung der allg. Formel I (wobei R<sup>7</sup> ein Substituent ist, dessen Alkoholatanion  $\text{O}-\text{R}^7$ , bedingt durch die aromatische Mesomerie, keine ausreichende Nukleophilie besitzt ein cyclisches N-Acyl-urethan in ein N-Acylester und ein cyclisches Urethan zu Überführen, wie z.B. Phenyl) wird in einem inerten, aprotischen Lösungsmittel wie z.B. Tetrahydrofuran gelöst. Eine Base, beispielsweise eine äquimolare Menge Kalium-tert.Butanolat, wird zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt, und das Reaktionsprodukt gereinigt.

### Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VIII

Eine Verbindung der Formel I (wobei R<sup>7</sup> ein Substituent ist, dessen Alkoholatanion  $\text{O}-\text{R}^7$  eine ausreichende Nukleophilie besitzt ein cyclisches N-Acyl-urethan in ein N-Acylester und ein cyclisches Urethan zu Überführen, wie z.B. Methyl) wird in einem inerten, aprotischen Lösungsmittel wie z.B. Tetrahydrofuran gelöst. Eine Base, beispielsweise eine äquimolare Menge Kalium-tert.Butanolat, wird zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt, und das Reaktionsprodukt gereinigt.

Weiterhin ist es möglich, eine basenstabile, wie vorstehend definierte Schutzgruppe P (z.B. Boc) in den Verbindungen der allg. Formeln VIII und X durch gängige Methoden zu entfernen. Da die Nukleobasen-Schutzgruppen X<sup>1</sup> bis X<sup>4</sup> bei der Abspaltung von P erhalten bleiben sollen, muß P so ausgewählt werden, daß P selektiv abgespalten werden kann. Danach kann an der entstandenen primären Aminfunktion eine neue, in Gegenwart der Nukleobasen-Schutzgruppen X<sup>1</sup> bis X<sup>4</sup> selektiv abspaltbare Schutzgruppe (z.B. Fmoc) eingeführt werden. Dadurch werden die Verbindungen der allgemeinen Formel II erhalten, in denen die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>17</sup>, sowie B, D und P wie vorstehend definiert sind.

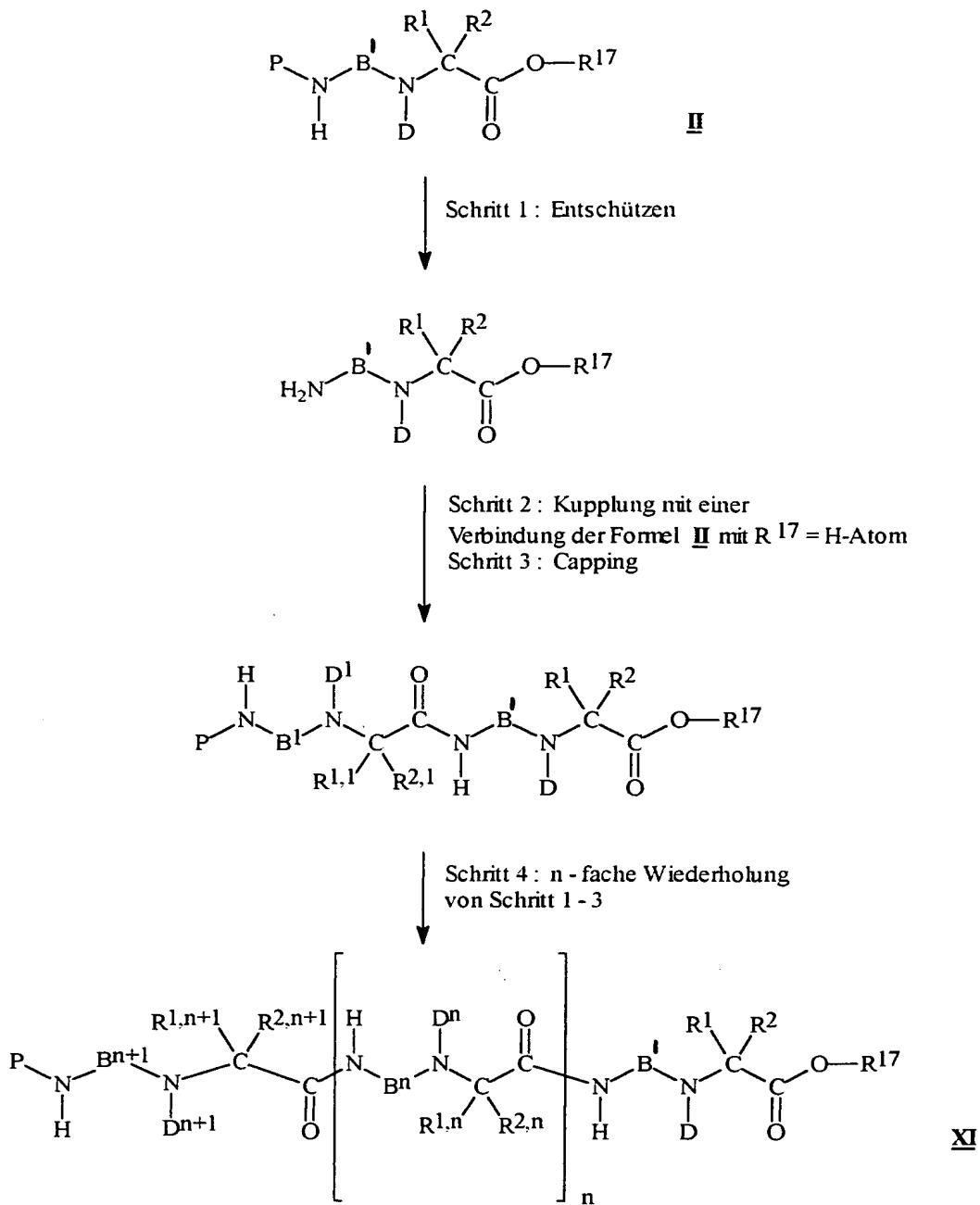
II

### PNA-Oligomere

Aus den PNA-Monomeren der allgemeinen Formel II können neuartige PNA-Oligomere der allgemeinen Formel XI hergestellt werden, wobei die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{17}$ , sowie  $\text{B}'$ ,  $\text{D}$  und  $\text{P}$  wie in den Verbindungen der allgemeinen Formel II definiert sind. Die Reste  $\text{R}^{1,n}$ ,  $\text{R}^{2,n}$ ,  $\text{R}^{1,n+1}$  und  $\text{R}^{2,n+1}$  ( $n$  ist eine ganze Zahl zwischen 0 und 60) in den Verbindungen der allgemeinen Formel XI sind unabhängig voneinander wie die Reste  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  in den Verbindungen der allgemeinen Formel II definiert.  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  bezeichnen in den Verbindungen der allgemeinen Formel XI die Reste des ersten PNA-Monomers (Start-Monomer), von dem aus das PNA-Oligomer aufgebaut wird. Dementsprechend bezeichnet in den Verbindungen der allgemeinen Formel XI der Rest  $\text{R}^{1,n}$  einen Rest  $\text{R}^1$  des Monomers der allgemeinen Formel II, das in  $n$ -ter Position nach dem Start-Monomer in das PNA-Oligomer eingeführt worden ist. Gleiches gilt für die Gruppen  $\text{B}'$  bzw.  $\text{B}^1$  bis  $\text{B}^{n+1}$  und  $\text{D}$  bzw.  $\text{D}^1$  bis  $\text{D}^{n+1}$ .

Die Gruppen  $\text{B}^1$  bis  $\text{B}^{n+1}$  sind unabhängig voneinander wie die Gruppen  $\text{B}'$  in den Verbindungen der allgemeinen Formel II definiert.

Die Gruppen  $\text{D}^1$  bis  $\text{D}^{n+1}$  sind unabhängig voneinander wie die Gruppen  $\text{D}$  in den Verbindungen der allgemeinen Formel II definiert.



Diese PNA-Oligomere lassen sich beispielsweise mittels in der Literatur beschriebenen Methoden (z.B. L. Christensen, R. Fitzpatrick, B. Gildea, K.H. Petersen, H.F. Hansen, T. Koch, M. Egholm, O. Buchaadt, P.E. Nielsen, J. Coull, R.H. Berg, *J. Pept. Sci.* 1995, 1, 175-183. T. Koch, H.F. Hansen, P. Andersen, T. Larsen, H.G. Batz, K. Otteson, H. Örum, *J. Pept. Res.* 1997, 49, 80-88. F. Bergmann, W. Bannwarth, S. Tam,

Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6823-6826) nach folgendem Schema aufbauen:

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel XI ist dadurch gekennzeichnet, daß von einer Verbindung der allgemeinen Formel II im ersten Schritt die Schutzgruppe am N-Terminus entfernt wird. In einem zweiten Schritt wird eine entschützte Verbindung der allgemeinen Formel II am N-Terminus mit dem C-Terminus einer weiteren N-terminal geschützten Verbindung der allgemeinen Formel II gekuppelt. Im dritten Schritt werden nicht gekuppelte, entschützte Verbindungen der allgemeinen Formel II durch Capping aus dem Synthesezyklus entfernt. Durch Wiederholen der Schritte eins bis drei wird dadurch ein PNA-Oligomer der allgemeinen Formel XI aufgebaut. Im abschließenden Schritt, werden gegebenenfalls alle Schutzgruppen entfernt.

Diese Verfahren ist nicht darauf beschränkt, daß jeweils nur ein PNA-Monomer der allgemeinen Formel II an das jeweilige PNA-Oligomer gekuppelt wird. Vielmehr können auch entsprechend geschützte PNA-Oligomere der allgemeinen Formel XI aneinander gekuppelt werden.

Bevorzugte Kupplungsmethoden sind dabei:

O-(Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), Diethylcyclohexylamin in Dimethylformamid (DMF)/Pyridin, wenn P eine Boc-Schutzgruppe ist. O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU), Diisopropyl-ethylen-amin (DIPEA) in N-Methylpyrrolidon (NMP)/Pyridin, wenn P eine Boc-Schutzgruppe ist. Pentafluorphenyl-Aktivester wenn P eine Fmoc-Schutzgruppe ist. Benzotriazolyl-1-oxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP), N-Ethylmorpholin (NEM) in DMF, wenn P eine Fmoc-Schutzgruppe ist. HATU, DIPEA in DMF, wenn P eine Fmoc-Schutzgruppe ist. PyBOP, DIPEA in DMF, wenn P eine Mmt-Schutzgruppe ist. HATU, NEM in DMF wenn P eine Mmt-Schutzgruppe ist.

Bevorzugte Capping-Methoden sind:

N<sup>1</sup>-Benzylloxycarbonyl-N<sup>3</sup>-methylimidazoltriflat, Acetanhydrid/  
NMP/Pyridin bzw. Piperidin, wenn P eine Boc-Schutzgruppe ist.  
Acetanhydrid/DIEA in NMP, wenn P eine Fmoc-Schutzgruppe ist.  
Acetanhydrid/Lutidin/N-Methylimidazol in THF, wenn P eine Mmt-  
Schutzgruppe ist.

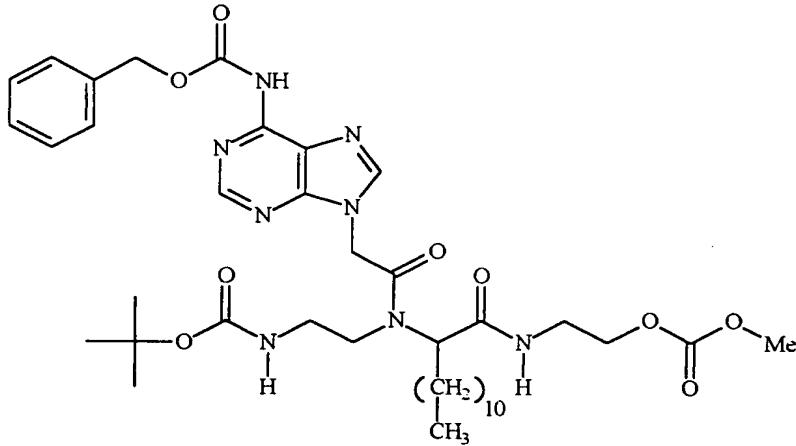
Bevorzugte Entschützungsmethoden sind:

Trifluoressigsäure (TFA)/Trifluormethansulfonsäure (TFMSA),  
wenn P eine Boc-Schutzgruppe ist. Fluorwasserstoff/Anisol oder  
95%ige TFA oder Ammoniak/Wasser oder Ammoniak/Ethanol oder  
Morpholin wenn P eine Fmoc-Schutzgruppe ist. Ammoniak/Wasser  
wenn P eine Mmt-Schutzgruppe ist.

Die neuen PNA-Oligomere besitzen bislang unbekannte chemische und pharmakologische Eigenschaften, die von großem wirtschaftlichen Interesse sind. Sind in einer Verbindung der allg. Formel XI z.B. einer oder mehrere Reste R<sup>1</sup>, R<sup>1,n</sup>, R<sup>1,n+1</sup> bzw. R<sup>2</sup>, R<sup>2,n</sup>, R<sup>2,n+1</sup> mit einem oder mehreren Bor-Atomen oder Carbaboranen substituiert, eignen sich diese für den Einsatz in der Bor-Neutronen-Einfang-Therapie (BNCT) zur Bekämpfung von Tumoren (M.F. Hawthorne, *Angew. Chem.* 1993, 105, 997-1033.). In die PNA-Oligomere der allg. Formel XI können z.B. über einen oder mehrere der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>1,n</sup>, R<sup>1,n+1</sup> bzw. R<sup>2</sup>, R<sup>2,n</sup>, R<sup>2,n+1</sup> lipophile Gruppen (z.B. langkettige Alkyle oder Steroide) oder hydrophile Gruppen (z.B. Sulfonsäuren oder Carbonsäuren) eingeführt werden. Damit können PNA-Oligomere aufgebaut werden, die verbesserte Löslichkeits- und Zellgängigkeitseigenschaften gegenüber den bislang bekannten PNA-Oligomeren zeigen.

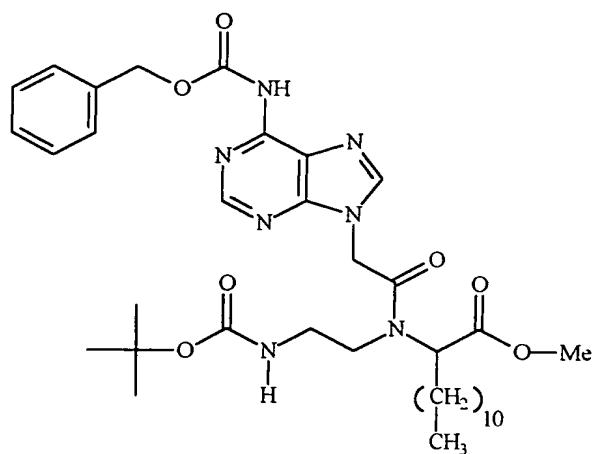
### Beispiele:

#### Beispiel 1: Herstellung von



Jeweils 5 mmol ( $N^6$ -Cbz-Adenyl)essigsäure, Laurinaldehyd, N-Boc-ethylendiamin, 2-Isocyano-ethyl-kohlensäuremethylester werden in 50 ml Trifluoorethanol suspendiert und bei 40 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt und das Reaktionsprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 90%iger Ausbeute.

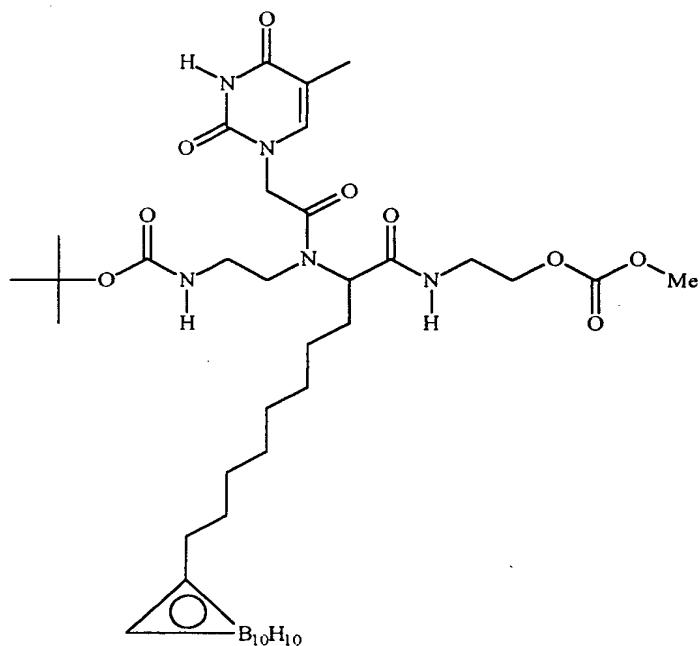
#### Beispiel 2: Herstellung von



2 mmol Reaktionsprodukt aus Beispiel 1 werden in 10 ml absolutem THF suspendiert und bei 25 °C 2 mmol Kalium-

tert.Butanolat zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Reaktionsprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 85%iger Ausbeute.

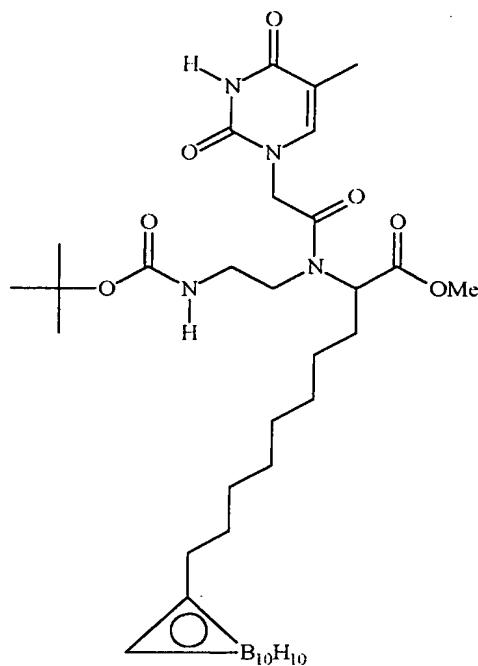
**Beispiel 3: Herstellung von**



Jeweils 5 mmol Thyminylessigsäure, 9-(1,2-Dicarba-closo-dodecaboran)-nonanal, N-Boc-ethylendiamin und 2-Isocyano-ethyl-kohlensäuremethylester werden in 50 ml Trifluorethanol gelöst und bei 25 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt.

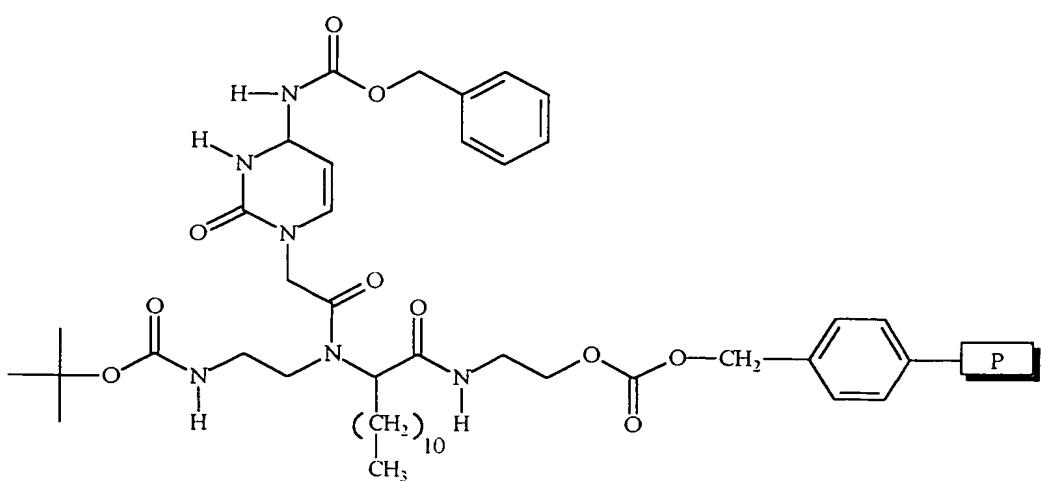
Das Reaktionsgemisch wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 70%-iger Ausbeute.

**Beispiel 4: Herstellung von**



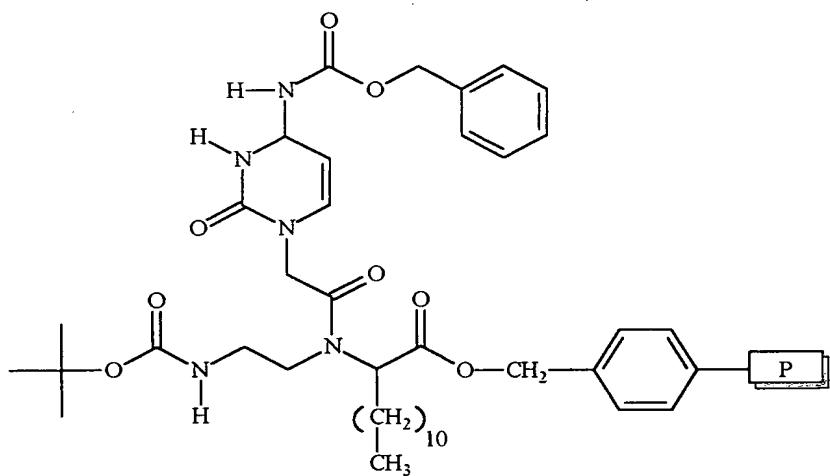
2 mmol Reaktionsprodukt aus Beispiel 3 werden in 10 ml absolutem THF gelöst und bei 25 °C 2 mmol Natriumhydrid zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Reaktionsprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 70%iger Ausbeute.

#### Beispiel 5: Herstellung von



Jeweils 5 mmol , ( $N^4$ -Cbz-Cytosyl)essigsäure, Laurinaldehyd, N-Boc-ethylendiamin und 2-Isocyano-ethyl-kohlensäuremethylepolystyrolharz-ester werden in 50 ml Trifluorethanol suspendiert und bei 25 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel über eine Fritte entfernt und das Reaktionsgemisch mehrmals mit Methanol, Methylenechlorid, einer auf pH = 9 eingestellten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Man erhält das Reaktionsprodukt in 80%-iger Ausbeute (ermittelt durch bromometrische Bestimmung von nicht umgesetztem Isocyanid-Harz).

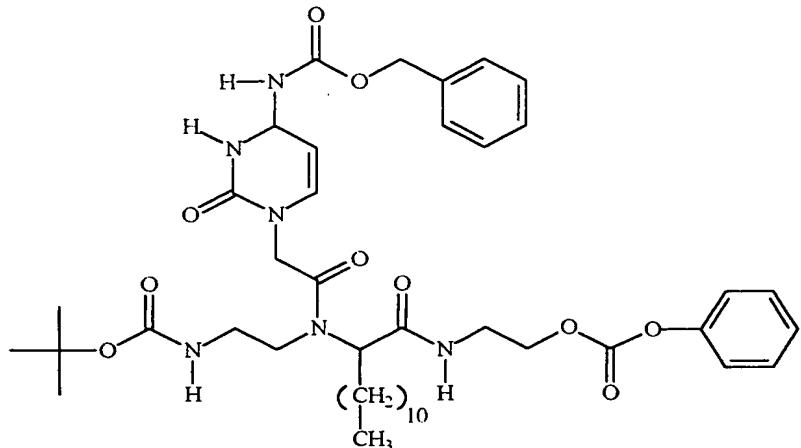
#### Beispiel 6: Herstellung von



2 mmol Reaktionsprodukt aus Beispiel 5 werden in 10 ml absolutem THF suspendiert und bei 25 °C 2 mmol Kalium-tert.Butanolat zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel über eine Fritte entfernt und das Reaktionsgemisch mehrmals mit Methanol, Methylenechlorid, einer auf pH = 9 eingestellten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen.

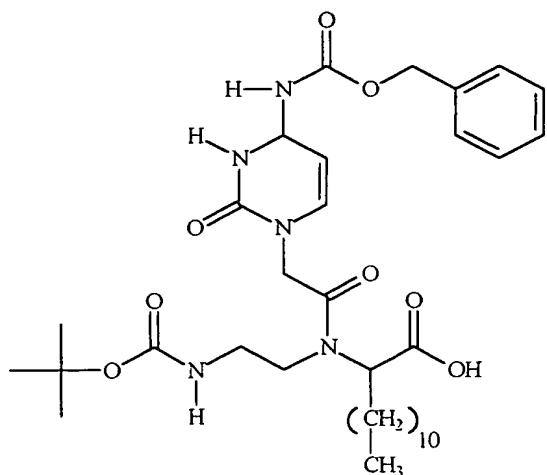
Man erhält das Reaktionsprodukt in 60%iger Ausbeute.

**Beispiel 7: Herstellung von**



Jeweils 5 mmol ( $N^4$ -Cbz-Cytosyl)essigsäure, Laurinaldehyd, N-Boc-ethylendiamin und 2-Isocyano-ethyl-kohlensäurephenylester werden in 50 ml Trifluorethanol gelöst und bei 25 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt. Das Reaktionsgemisch wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 80%-iger Ausbeute.

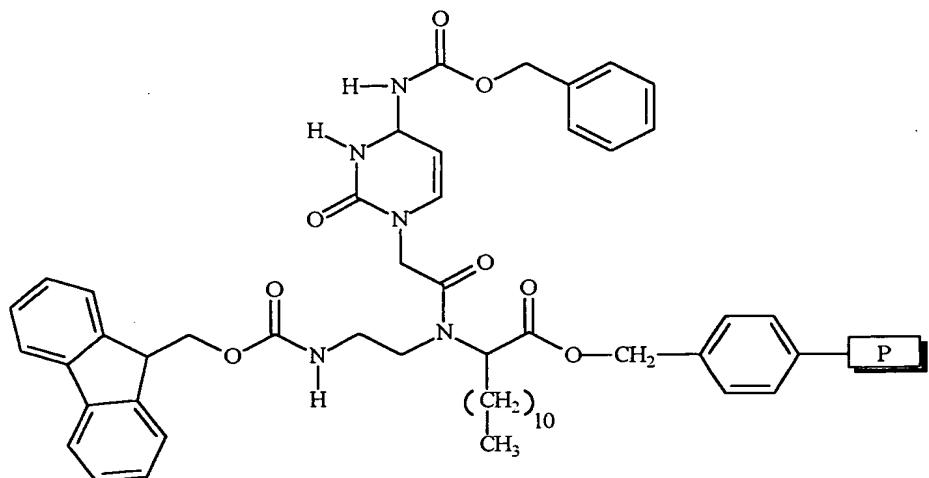
**Beispiel 8: Herstellung von**



2 mmol Reaktionsprodukt aus Beispiel 7 werden in 10 ml absolutem THF gelöst und bei 25 °C 2 mmol Kalium-tert.Butanolat

zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit einer wässrigen 1 molaren Kaliumhydroxid-Lösung versetzt und gerührt bis sich kein Reaktionsumsatz mehr feststellen lässt. Die Reaktionslösung wird neutralisiert und das Lösungsmittel entfernt. Das Reaktionsprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 70%iger Ausbeute bezogen auf das Reaktionsprodukt aus Beispiel 7.

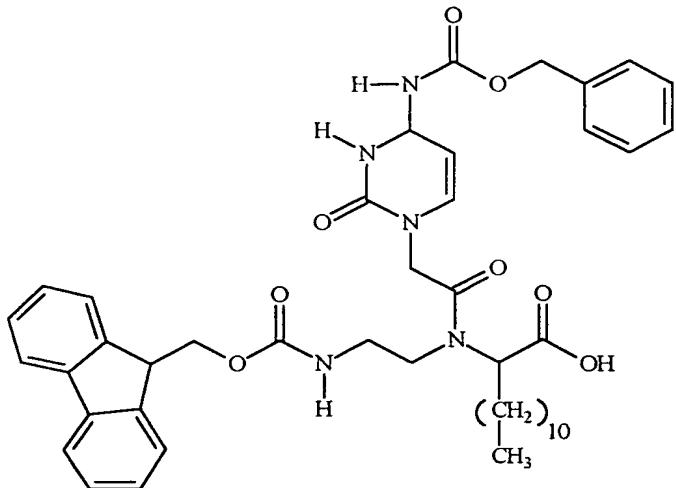
#### Beispiel 9: Herstellung von



1 mmol des Reaktionsproduktes aus Beispiel 6 werden in 10 ml absolutem Methylenchlorid suspendiert. Nach einer Quellzeit von 30 Minuten werden 5 ml Trifluoressigsäure und 1 ml Trifluormethansulfonsäure zugefügt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel über eine Fritte entfernt, das Reaktionszwischenprodukt mehrmals mit einer 20%-igen Lösung aus Dimethylsulfoxid in N-Methylmorpholin, Methylenchlorid, Methanol und Wasser gewaschen und getrocknet. Das Reaktionszwischenprodukt wird in 10 ml absolutem Methylenchlorid und 1 mmol Diisopropylethylamin suspendiert. Nach einer Quellzeit von 30 Minuten wird eine Lösung von 1 mmol N-(9-Flourenylmethoxycarbonyloxy)succinimid in 5 ml Methylenchlorid. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsprodukt mehrmals mit Methylenchlorid, Methanol und

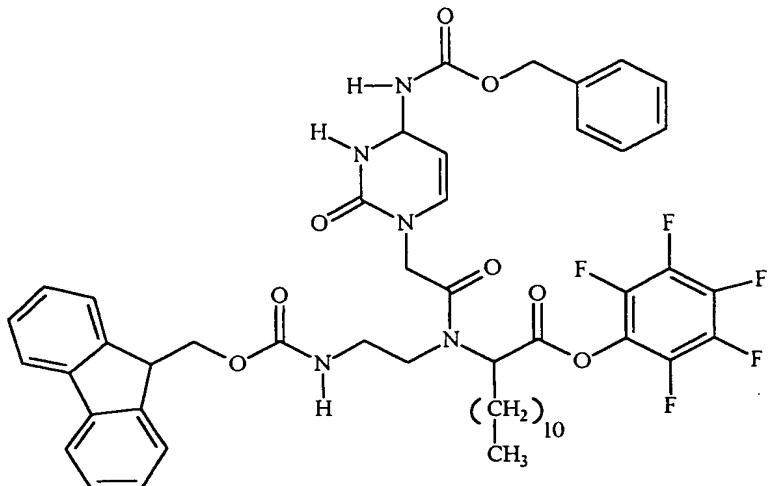
Wasser gewaschen. Man erhält das Reaktionsprodukt in 96%-iger Ausbeute.

**Beispiel 10: Herstellung von**



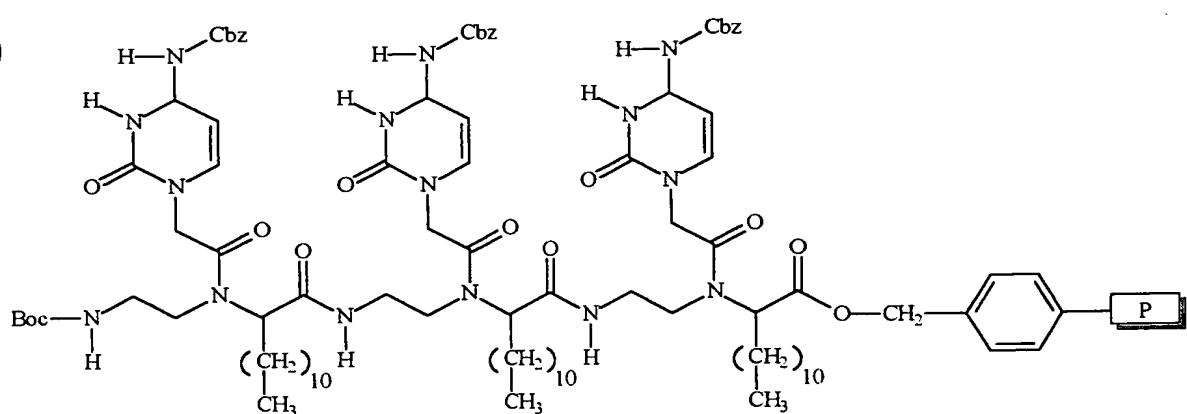
1 mmol des Reaktionsproduktes aus Beispiel 8 werden in 10 ml absolutem Methylenchlorid suspendiert. Es werden 5 ml Trifluoressigsäure, und 1 mmol Thiophenol zugefügt. Nach Beendigung der Reaktion wird 2 ml rauchender Salzsäure zugefügt und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Wasser suspendiert und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die wässrige Phase wird eingeengt und getrocknet. Das Reaktionszwischenprodukt wird in absolutem Methanol suspendiert. Das Reaktionszwischenprodukt wird abfiltriert, getrocknet und anschließend in 10 ml absolutem Methylenchlorid und 1 mmol Diisopropylethylamin suspendiert. Es wird eine Lösung von 1 mmol N-(9-Flourenylmethoxycarbonyloxy)succinimid in 5 ml Methylenchlorid zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt und das Reaktionsprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 96%-iger Ausbeute bezogen auf das Reaktionsprodukt aus Beispiel 8.

**Beispiel 11: Herstellung von**



Zu einer Suspension von 1 mmol des Reaktionsproduktes aus Beispiel 10 in 5 ml wasserfreien DMF werden 150 µl Piperidin und 200 µl Pentafluorophenyltrifluoroacetat zugefügt. Nach Beendigung der Reaktion wird der resultierende Niederschlag abfiltriert, mit Wasser und Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält das Reaktionsprodukt in 80%-iger Ausbeute.

**Beispiel 12: Herstellung von**



**Syntheseprotokoll:**

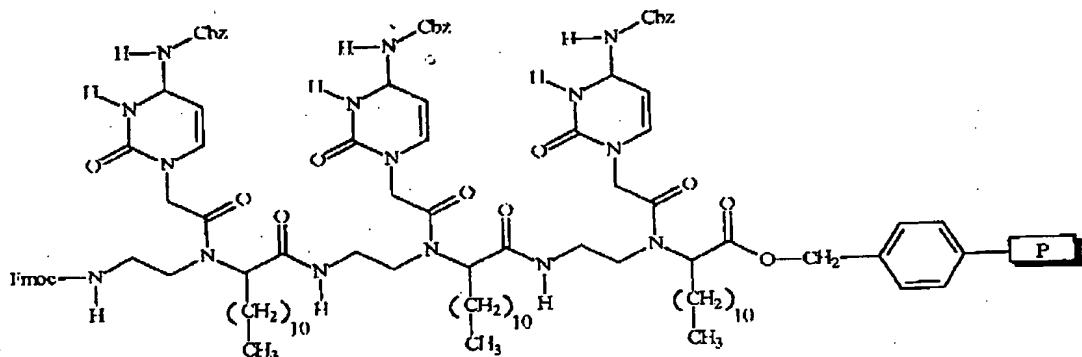
Schritt 1: 100 mg Reaktionsprodukt aus Beispiel 6 werden in Methylenechlorid 12 h vorgequellt.



Schritt 2: tert.Butyloxycarbonyl-Entschützung am Peptidsynthesizer mit einer 50%-igen Lösung aus Trifluoressigsäure in Methylenchlorid (1:1 v/v, 2 ml, 1 x 2 Minuten, 1 x 30 min).  
 Schritt 3: Waschen mit Methylenchlorid (2 ml, 4 x 20 Sekunden).  
 Schritt 4: Neutralisation mit DIPEA/Methylenchlorid (1:19 v/v, 2 ml, 2 x 3 min).  
 Schritt 5: Waschen mit Methylenchlorid (2 ml, 2 x 20 Sekunden), waschen mit DMF (2 ml, 3 x 20 Sekunden).  
 Schritt 6: Zufügen von 4 Äquivalenten HBTU und Diethylcyclohexylamin in DMF/Pyridin (1:1 v/v) und 4 Äquivalenten Reaktionsprodukt aus Beispiel 8.  
 Schritt 7: Waschen mit DMF (2 ml, 3 x 20 Sekunden) und Methylenchlorid (3 ml, 3 x 20 Sekunden).  
 Schritt 8: Capping mit einer Lösung aus 0,5 M Essigsäureanhydrid/0,5 M DMF  
 Schritt 9: Waschen mit DMF (2 ml, 3 x 20 Sekunden) und Methylenchlorid (3 ml, 3 x 20 Sekunden).  
 Schritt 8: Wiederholen des Synthesezyklus ab Schritt 2.  
 Schritt 9: Trocknen im Stickstoffstrom.

Man erhält das Reaktionsprodukt in 97%-iger Ausbeute

**Beispiel 12: Herstellung von**



Syntheseprotokoll:

Schritt 1: 50 µmol Reaktionsprodukt aus Beispiel 9 werden in einer Lösung aus 20% DMSO in NMP 12 h vorgequellt.

Schritt 2: Fmoc-Entschützung am Peptidsynthetizer mit einer Lösung aus Piperidin (30%/v) und DMSO (20%/v) in NMP (3 x 5 Minuten).

Schritt 3: Waschen mit 20% DMSO in NMP.

Schritt 4: 0,1 mmol Reaktionsprodukt aus Beispiel 11 gelöst in 20% DMSO in NMP werden zugeführt (1 x 30 min).

Schritt 5: Waschen mit 20% DMSO in NMP.

Schritt 6: Capping mit einer Lösung aus 0,5 M Essigsäureanhydrid und 0,5 M DIEA in NMP (1,5 ml).

Schritt 7: Waschen mit 20% DMSO in NMP.

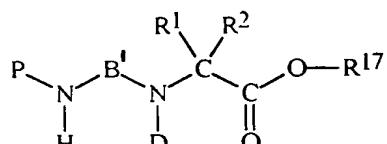
Schritt 8: Wiederholung der Schritte 2 bis 7.

Schritt 9: Waschen mit 20% DMSO in NMP, Methylenchlorid.

Schritt 10: Trocknen im Stickstoffstrom.

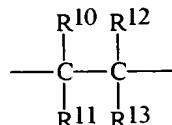
Man erhält das Reaktionsprodukt in 95%-iger Ausbeute

## Patentansprüche

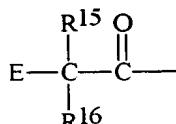
1. Verbindungen der allgemeinen Formel IIII

worin

B' eine Gruppe der Formel,



D eine Gruppe der Formel,



ist,

die Reste  $R^{10}$  bis  $R^{13}$  und  $R^{15}$  bis  $R^{16}$  jeweils maximal 20 C-Atome umfassen und unabhängig voneinander H-Atome, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen (Heteroatome sind N, O, S, Si, P, B, Hal) substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkaryl-, Aryl-, alicyclische Reste, heteroalicyclische oder Heteroarylreste mit bis zu 4 Heteroatomen [Heteroatome sind O, N, S] sind, und optional jeweils zwei der Reste  $R^{10}$  bis  $R^{13}$  und  $R^{15}$  bis  $R^{16}$ , die durch bis zu zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sind, wobei das Ringsystem einen substituierten oder unsubstituierten alicyclischen Monocyclus (5-8 Ringatome), einen

heteroalicyclischen Monocyclo (5-8 Ringatome mit bis zu 2 Heteroatomen [O, N, S]), einen alicyclischen Bicyclus (7-14 Ringatome), oder einen heteroalicyclischen Bicyclus (7-14 Ringatome mit bis zu 4 Heteroatomen [O, N, S]) umfaßt,

E eine natürliche oder nichtnatürliche gegebenenfalls mit Schutzgruppen substituierte, zur Watson-Crick- oder Hoogsteen-Basenpaarung fähige Nukleobase ist,

P ein H-Atom oder, eine in Gegenwart der Nukleobasenschutzgruppen X<sup>1</sup> bis X<sup>4</sup> selektiv abspaltbare Schutzgruppe ist,

der Rest R<sup>17</sup> ein H-Atom ist oder maximal 20 C-Atome umfaßt und ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen (Heteroatome sind N, O, S, Si, P, B, Hal) substituierter oder unsubstituierter Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkaryl-, Aryl-, alicyclischer Rest, heteroalicyclischer oder Heteroarylrest mit bis zu 4 Heteroatomen [Heteroatome sind O, N, S] ist,

die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils maximal 40 C-Atome umfassen und unabhängig voneinander H-Atome, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen (Heteroatome sind N, O, S, Si, P, B, Hal) substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkaryl-, Aryl-, alicyclische Reste, heteroalicyclische oder Heteroarylreste mit bis zu 4 Heteroatomen [Heteroatome sind O, N, S] sind, und optional Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sind, wobei das Ringsystem 1-6 Arylringe, Cycloalkylringe, Cycloalkyrlinge mit Heteroatomen oder Arylringe mit Heteroatomen [O, N, S] umfaßt.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel II nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R<sup>10</sup> bis R<sup>13</sup> unabhängig voneinander H-Atome, mit einem oder mehreren Bor-Atomen oder Carbaboranen substituierte oder unsubstituierte C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> Alkyl-

oder Arylreste sind, und optional jeweils zwei der Reste R<sup>15</sup> bis R<sup>18</sup>, die durch bis zu zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sind, wobei dieses Ringsystem ein Phenyl-, Cyclohexyl- oder ein Cyclopentyl-Ring ist.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel II nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R<sup>15</sup> bis R<sup>18</sup> unabhängig voneinander H-Atome, mit einem oder mehreren Bor-Atomen oder Carbaboranen substituierte oder unsubstituierte C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> Alkyl- oder Arylreste sind, und optional jeweils zwei der Reste R<sup>15</sup> bis R<sup>18</sup>, die durch bis zu zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sind, wobei dieses Ringsystem ein Phenyl-, Cyclohexyl- oder ein Cyclopentyl-Ring ist.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel II nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest E ein N<sup>2</sup>-Acetyl-Guanyl-, N<sup>2</sup>-Isobutyryl-Guanyl-, N<sup>2</sup>-Benzylloxycarbonyl-Guanyl-, N<sup>2</sup>-(4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl-Guanyl-, N<sup>2</sup>-Benzhydryloxy carbonyl-Guanyl-, N<sup>6</sup>-Benzylloxycarbonyl-Adenyl-, N<sup>6</sup>-(4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl-Adenyl-, N<sup>6</sup>-Anisoyl-Adenyl-, N<sup>6</sup>-Benzhydryloxy carbonyl-Adenyl-, O<sup>6</sup>-Benzylguanyl- (X<sup>1</sup> ist ein H-Atom), N<sup>2</sup>-Acetyl-O<sup>6</sup>-diphenylcarbamoyl-Guanyl-, N<sup>2</sup>-Isobutyryl-O<sup>6</sup>-diphenylcarbamoyl-Guanyl-, N<sup>2</sup>-Benzylloxycarbonyl-O<sup>6</sup>-diphenylcarbamoyl-Guanyl-, N<sup>2</sup>-(4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl-O<sup>6</sup>-diphenylcarbamoyl-Guanyl-, N<sup>2</sup>-Benzhydryloxy carbonyl-O<sup>6</sup>-diphenylcarbamoyl-Guanyl-, N<sup>4</sup>-Benzylloxycarbonyl-Cytosyl-, N<sup>4</sup>-(4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl-Cytosyl-, N<sup>4</sup>-4-tert.-Butylbenzoyl-Cytosyl-, N<sup>4</sup>-Benzhydryloxy carbonyl-Cytosyl-, N<sup>2</sup>-Benzylloxycarbonyl-Pseudoisocytosyl-, N<sup>2</sup>-(4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl-Pseudoisocytosyl-, N<sup>2</sup>-4-tert.-Butylbenzoyl-Pseudoisocytosyl-, N<sup>2</sup>-Benzhydryloxy carbonyl-Pseudoisocytosyl-Rest ist,

5. Verbindungen der allgemeinen Formel II nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß P ein H-

Atom, eine 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl-, tert.Butyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, (4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl-, Benzhydryloxycarbonyl-Schutzgruppe ist.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel II nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R<sup>17</sup> ein H-Atom, Allyl-, Benzyl, Ethyl-, Methyl-, 2,2,2-Trichlor-tert.butyl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, α-Chloro-(trifluormethyl)benzyl-, 2-(p-Toluolsulfonyl)ethyl-, Diphenylmethyl-, 2-(Trimethylsilyl)ethyl-, Methoxymethyl-, (2-Trimethylsilyl)ethoxymethyl-, Benzyloxymethyl- oder ein (2-Methoxy)ethyloxymethyl-Rest ist.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel II nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R<sup>17</sup> an ein konventionelles, in der organischen Festphasensynthese angewendeten Festphasenharz gebunden ist.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel II nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R<sup>17</sup> an ein Polystyrol-divinylbenzol-, Polyethylenglycol-, Polyethylenglycol-polystyrol-Harz gebunden ist.

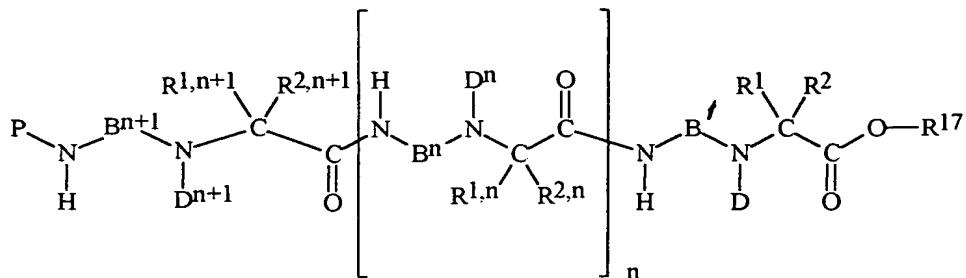
9. Verbindungen der allgemeinen Formel II nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander H-Atome sind oder jeweils maximal 20 C-Atome umfassen und gegebenenfalls mit einem oder mehreren Boroatomen oder Carbaboranen substituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkaryl-, Aryl- oder alicyclische Reste sind, und optional Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sind, wobei das Ringsystem 1-3 Arylringe oder Cycloalkylringe umfaßt.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel II nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander H-Atome sind oder jeweils

maximal 20 C-Atome umfassen und unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder alicyclische Reste sind.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel II nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander H-Atome sind oder jeweils maximal 20 C-Atome umfassen und mit einer tert.Amino-, Carbonsäureester-, Carbonsäure-, Sulfonsäure-, Sulfonsäureester-, Sulfonamido-, Urethan-, oder einer Harnstoff-Funktion substituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkaryl-, Aryl-, alicyclische Reste, heteroalicyclische oder Heteroarylreste mit bis zu 4 Heteroatomen (Heteroatome sind O, N, S) sind.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel XI

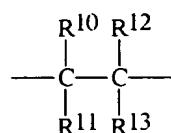


XI

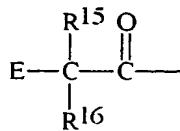
worin

n eine ganze Zahl zwischen 0 und 60,

B<sup>1</sup> bzw. B<sup>1</sup> bis B<sup>n+1</sup> unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel,



D bzw. D<sup>1</sup> bis D<sup>n+1</sup> unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel,



ist,

die Reste  $\text{R}^{10}$  bis  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{15}$  bis  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$ , P und E wie in Anspruch 1 definiert sind, und

die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{1,1}$  bis  $\text{R}^{1,n+1}$  bzw.  $\text{R}^{2,1}$  bis  $\text{R}^{2,n+1}$  unabhängig voneinander wie die Reste  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  aus Anspruch 1 definiert sind.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel XI nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste  $\text{R}^{10}$  bis  $\text{R}^{13}$  innerhalb jeder Gruppe B' bzw.  $\text{B}^1$  bis  $\text{B}^{n+1}$  unabhängig voneinander wie die Reste  $\text{R}^{10}$  bis  $\text{R}^{13}$  aus Anspruch 2 definiert sind.

14. Verbindungen der allgemeinen Formel XI nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste  $\text{R}^{15}$  bis  $\text{R}^{16}$  innerhalb jeder Gruppe D bzw.  $\text{D}^1$  bis  $\text{D}^{n+1}$  unabhängig voneinander wie die Reste  $\text{R}^{15}$  bis  $\text{R}^{16}$  aus Anspruch 3 definiert sind.

15. Verbindungen der allgemeinen Formel XI nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest E innerhalb jeder Gruppe D bzw.  $\text{D}^1$  bis  $\text{D}^{n+1}$  unabhängig voneinander wie der Rest E aus Anspruch 4 definiert ist.

16. Verbindungen der allgemeinen Formel XI nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest P wie in Anspruch 5 definiert ist.

17. Verbindungen der allgemeinen Formel XI nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $\text{R}^{17}$  wie in Anspruch 6 definiert ist.

18. Verbindungen der allgemeinen Formel XI nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^{17}$  wie in "Anspruch 7 definiert ist.

19. Verbindungen der allgemeinen Formel XI nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^{17}$  wie in Anspruch 8 definiert ist.

20. Verbindungen der allgemeinen Formel XI nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{1,1}$  bis  $R^{1,n+1}$  bzw.  $R^{2,1}$  bis  $R^{2,n+1}$  unabhängig voneinander wie die Reste  $R^1$  und  $R^2$  aus Anspruch 9 definiert sind.

21. Verbindungen der allgemeinen Formel XI nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{1,1}$  bis  $R^{1,n+1}$  bzw.  $R^{2,1}$  bis  $R^{2,n+1}$  unabhängig voneinander wie die Reste  $R^1$  und  $R^2$  aus Anspruch 10 definiert sind.

22. Verbindungen der allgemeinen Formel XI nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{1,1}$  bis  $R^{1,n+1}$  bzw.  $R^{2,1}$  bis  $R^{2,n+1}$  unabhängig voneinander wie die Reste  $R^1$  und  $R^2$  aus Anspruch 11 definiert sind.

23. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel XI, dadurch gekennzeichnet, daß von einer Verbindung der allgemeinen Formel II im ersten Schritt die Schutzgruppe am N-Terminus entfernt wird, in einem zweiten Schritt eine entschützte Verbindung der allgemeinen Formel II am N-Terminus mit dem C-Terminus einer weiteren N-terminal geschützten Verbindung der allgemeinen Formel II gekuppelt wird, im dritten Schritt nicht gekoppelte, entschützte Verbindungen der allgemeinen Formel II durch Capping aus dem Synthesezyklus entfernt werden, durch Wiederholen der Schritte eins bis drei ein PNA-Oligomer der allgemeinen Formel XI aufgebaut wird und im abschließenden Schritt gegebenenfalls alle Schutzgruppen entfernt werden.

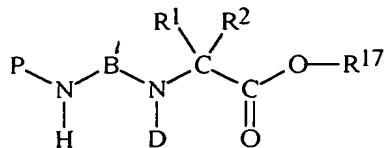
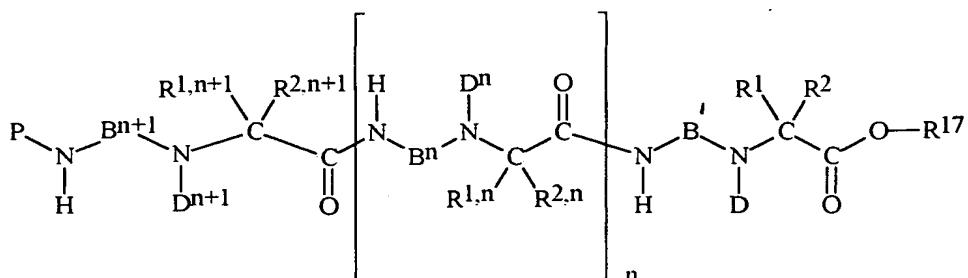
24. Vorgang, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formel XI nach einem der vorstehenden Ansprüche aufgrund ihrer Zellgängigkeits- bzw. Löslichkeitseigenschaften Membrane von Zellen oder Viren durchdringen und im Inneren an ein Polynukleotid binden.

25. Vorgang, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formel XI nach einem der vorstehenden Ansprüche wasserlöslich sind.

26. Vorgang, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formel XI nach einem der vorstehenden Ansprüche, die mit einem oder mehreren Bor-Atomen oder Carbaboranen substituiert sind innerhalb einer Zelle oder eines Virus an ein Polynukleotid binden und durch Bor-Neutronen-Einfang-Therapie die Zelle oder das Virus zerstören.

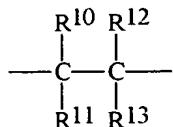
### Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft PNA-Monomere der allgemeinen Formel II und daraus resultierende PNA-Oligomere der allgemeinen Formel XI

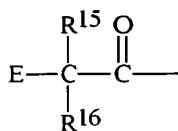
IIXI

worin

B' eine Gruppe der Formel,



D eine Gruppe der Formel,



ist,

die Reste R<sup>10</sup> bis R<sup>13</sup> und R<sup>15</sup> bis R<sup>16</sup> jeweils maximal 20 C-Atome umfassen und unabhängig voneinander H-Atome, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen (Heteroatome sind N, O, S, Si, P, B, Hal) substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkaryl-, Aryl-, alicyclische Reste, heteroalicyclische oder Heteroarylreste mit bis zu 4 Heteroatomen [Heteroatome sind O, N, S] sind, und optional jeweils zwei der Reste R<sup>10</sup> bis R<sup>13</sup> und R<sup>15</sup> bis R<sup>16</sup>, die durch bis zu zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sind, wobei das Ringsystem einen substituierten oder unsubstituierten alicyclischen Monocyclo (5-8 Ringatome), einen heteroalicyclischen Monocyclo (5-8 Ringatome mit bis zu 2 Heteroatomen [O, N, S]), einen alicyclischen Bicyclo (7-14 Ringatome), oder einen heteroalicyclischen Bicyclo (7-14 Ringatome mit bis zu 4 Heteroatomen [O, N, S]) umfaßt,

E eine natürliche oder nichtnatürliche gegebenenfalls mit Schutzgruppen substituierte, zur Watson-Crick- oder Hoogsteen-Basenpaarung fähige Nukleobase ist,

P ein H-Atom oder, eine in Gegenwart der Nukleobasenschutzgruppen X<sup>1</sup> bis X<sup>4</sup> selektiv abspaltbare Schutzgruppe ist,

der Rest R<sup>17</sup> ein H-Atom ist oder maximal 20 C-Atome umfaßt und ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen (Heteroatome sind N, O, S, Si, P, B, Hal) substituierter oder unsubstituierter Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkaryl-, Aryl-, alicyclischer Rest, heteroalicyclischer oder Heteroarylrest mit bis zu 4 Heteroatomen [Heteroatome sind O, N, S] ist,

die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils maximal 40 C-Atome umfassen und unabhängig voneinander H-Atome, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen (Heteroatome sind N, O, S, Si, P, B, Hal) substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkaryl-, Aryl-, alicyclische Reste, heteroalicyclische oder Heteroarylreste mit bis zu 4 Heteroatomen [Heteroatome sind O, N, S] sind, und optional Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sind, wobei das Ringsystem 1-6 Arylringe, Cycloalkylringe, Cycloalkylringe mit Heteroatomen oder Arylringe mit Heteroatomen [O, N, S] umfaßt, mit der Maßgabe, daß R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht gleichzeitig H-Atome sind oder nicht Substituenten sind, die zusammen dem Substitutionsmuster einer natürlichen Aminosäure entsprechen und die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>1',1</sup> bis R<sup>1',n+1</sup> bzw. R<sup>2',1</sup> bis R<sup>2',n+1</sup> unabhängig voneinander wie die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> definiert sind.